

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 Avril 2016  
Par Mme LEFEBVRE Amandine**

---

**La Maladie Cœliaque : généralités, physiopathologie, mesures hygiéno-diététiques, réglementation des produits sans gluten et recherche thérapeutique.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M CARNOY Christophe, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Assesseurs :** M HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Mme NIKASINOVIC Lydia, Maître de Conférences, Laboratoire de Toxicologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** Pr. GOTTRAND Frédéric, Gastro-entérologue, Hépatologue et Nutritionniste, Service de Pédiatrie, Hôpital Jeanne de Flandres, CHRU de Lille.





## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## **REMERCIEMENTS**

*A Monsieur Hermann, directeur de thèse,*

*Pour avoir accepté si vite d'encadrer cette thèse,*

*Pour votre disponibilité et vos conseils avisés,*

*Pour votre implication dans mes corrections,*

*Pour le temps que vous m'avez consacré,*

*Merci pour votre dévouement,*

*A Monsieur Carnoy, président de thèse,*

*Pour votre sourire et votre bonne humeur communicative,*

*Pour l'énergie et la passion que vous transmettez dans vos cours,*

*Merci d'avoir endossé la fonction de président de cette thèse,*

*A Monsieur le Professeur Gottrand, Gastro-entérologue pédiatrique au CHRU de Lille,*

*Pour le plaisir de vous avoir rencontré et d'avoir assisté à votre cours,*

*Pour le profond respect que j'éprouve à l'égard de votre profession et de votre expérience,*

*Pour l'honneur que vous me faites de faire partie de mon jury,*

*A Madame Nikasinovic, Pharmacien et Epidémiologiste,*

*Pour vos enseignements,*

*Pour votre gentillesse,*

*Pour la sympathie que vous m'inspirez,*

*Merci d'avoir accepté si vite de faire partie de mon jury,*

*A ma famille,*

*Pour m'avoir inspiré ce sujet fascinant,*

*Pour votre présence et votre soutien,*

*Pour la fierté que vous éprouvez à mon égard,*

*A mes voisins, Adélaïde, Arnaud, Audrey, Aurélien, Cédric, Charles, Emilie et Yoann*

*Pour tous ces beaux moments passés ensemble et pour les prochains,*

*Pour votre écoute, votre humour et votre gentillesse,*

*Pour n'avoir rendu toutes ces années d'études que plus belles à vos côtés,*

*A Angèle,*

*Pour tous ces moments passés à deux,*

*Pour tout ce que tu m'as fait découvrir,*

*Pour ta personnalité sympathique et rigolote,*

*Pour ton hospitalité et ta gentillesse à toute épreuve,*

*A Zouina ma sauveuse,*

*Pour tous les services que je t'ai demandé et que tu as accepté sans hésiter,*

*Pour tous nos fou-rires et nos péripéties ferroviaires,*

*Je n'oublie pas cette première année d'étude passée avec toi, c'était la meilleure*

*Merci d'avoir géré l'administratif de ma soutenance,*

*A tous les lecteurs de cette thèse,*

*Pour l'intérêt que vous portez à mon travail,*

**MERCI.**

## Sommaire

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>16</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>19</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>21</b>
<b>I. Description de la Maladie Cœliaque.....</b>	<b>22</b>
I.1. Histoire de la maladie .....	22
I.2. Les débuts du gluten de blé.....	23
I.3. Epidémiologie .....	23
I.3.1. Prévalence .....	23
I.3.2. Prédiposition génétique et âge de révélation .....	24
I.3.3. Relation entre la consommation de blé et la fréquence des haplotypes HLA .....	25
I.4. Manifestations de la maladie cœliaque .....	27
I.4.1. Manifestations cliniques .....	27
I.4.2. Anomalies biologiques.....	30
I.4.3. Anomalies histologiques.....	31
I.5. Affections associées à la maladie cœliaque .....	31
I.5.1. La dermatite herpétiforme.....	32
I.5.2. Le diabète insulino-dépendant .....	32
I.5.3. Le déficit en IgA .....	32
I.6. Complications malignes de la maladie cœliaque .....	33
I.6.1. La sprue réfractaire .....	33
I.6.2. La jéjunite ulcéreuse .....	34
I.6.3. Le lymphome T associé à une entéropathie (EATL) .....	34
I.6.4. Les cancers digestifs .....	34
<b>II. Diagnostic de la Maladie Cœliaque .....</b>	<b>35</b>
II.1. La recherche des signes cliniques.....	35
II.2. Le dosage des anticorps .....	35
II.2.1. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA et IgG.....	36
II.2.2. Les anticorps anti-endomysium de classe IgG et IgA .....	36
II.2.3. Les anticorps anti-gliadine déamidée de classe IgG et IgA.....	36
II.2.4. Les anticorps anti-gliadine de classe IgG et IgA.....	36
II.2.5. Les anticorps anti-réticuline de classe IgA.....	37
II.2.6. Le Biocard™ Celiac Test .....	37
II.2.7. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour le dosage des anticorps .....	39
II.3. La biopsie duodénale .....	40
II.3.1. L'atrophie villositaire .....	41
II.3.2. L'hypertrophie des cryptes .....	41
II.3.3. L'hyperlymphocytose intra-épithéliale.....	41
II.3.4. L'inflammation du chorion.....	42
II.3.5. La classification de Marsh .....	44
II.4. Le typage HLA .....	44
II.4.1. La technique sérologique de lymphocytotoxicité complément dépendante .....	45
II.4.2. La technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR).....	46
II.5. Examens complémentaires .....	47
II.6. Critères du diagnostic .....	47
II.6.1. Diagnostic chez l'adulte .....	47
II.6.2. Diagnostic chez l'enfant ou l'adolescent présentant des symptômes suggestifs d'une maladie cœliaque.....	48

II.6.3. Diagnostic chez l'enfant ou l'adolescent asymptomatique avec des prédispositions génétiques.....	49
II.6.4. Les rares cas de diagnostic sans biopsie intestinale .....	50
II.6.5. Dépistage .....	50
II.7. Les diagnostics difficiles .....	51
II.7.1. La recherche des anticorps est négative .....	51
II.7.2. La biopsie ne montre pas d'atrophie villositaire .....	51
II.7.3. Doutes sur le diagnostic initial de maladie cœliaque .....	51
<b>III. Le gluten .....</b>	<b>52</b>
III.1. Classification.....	52
III.2. Localisation et composition du gluten .....	53
III.2.1. Localisation du gluten dans le grain de blé.....	53
III.2.2. Le gluten : définition et composition .....	53
III.3. Teneur, propriétés et applications .....	54
III.3.1. Teneur.....	54
III.3.2. Propriétés et applications .....	55
III.4. Extraction du gluten des céréales .....	56
III.5. Les sources de gluten .....	56
III.6. Evolution de la consommation de gluten .....	57
<b>IV. Mécanisme immunologique de l'intolérance au gluten .....</b>	<b>58</b>
IV.1. Rappel sur le système immunitaire intestinal .....	58
IV.1.1. Premier niveau de défense : les barrières naturelles .....	58
IV.1.2. Deuxième niveau de défense : la réponse adaptative intestinale .....	59
IV.1.3. Description des acteurs de l'immunité adaptative dans la maladie cœliaque .....	60
IV.2. Rappel sur la tolérance intestinale .....	61
IV.3. Rappel sur le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).....	62
IV.3.1. Le CMH de classe I.....	62
IV.3.2. Le CMH de classe II .....	62
IV.4. Physiopathologie.....	62
IV.4.1. Les facteurs déclenchant de la maladie cœliaque .....	62
IV.4.1.1. Prédispositions génétiques .....	62
IV.4.1.2. Facteurs environnementaux et comportementaux.....	63
IV.4.2. Passage du gluten depuis le lumen intestinal vers la lamina propria.....	63
IV.4.3. Epitopes reconnus du gluten alimentaire par les cellules immunitaires .....	63
IV.4.3.1. Mécanisme d'action de la transglutaminase 2 .....	64
IV.4.3.2. Fixation des peptides du gluten sur les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 .....	65
IV.4.4. Réponse immunitaire innée.....	66
IV.4.5. Réponse immunitaire adaptative.....	67
IV.4.6. Réponse immunitaire humorale .....	68
IV.5. Associations avec d'autres maladies auto-immunes.....	69
IV.6. Ne pas confondre intolérance au gluten et allergie au blé .....	70
IV.6.1. Acteurs immunologiques de l'allergie alimentaire .....	70
IV.6.2. Mécanisme de l'allergie alimentaire .....	70
IV.6.3. Manifestations cliniques des allergies.....	70
IV.6.4. Diagnostic de l'allergie .....	71
IV.6.5. Traitements de l'allergie .....	71
<b>V. Traitements de la maladie cœliaque .....</b>	<b>72</b>
V.1. Le régime sans gluten.....	72
V.1.1. Modalités .....	72
V.1.2. Savoir lire les étiquettes .....	74
V.1.2.1. Réglementation.....	74
V.1.2.2. Logo.....	75
V.1.2.3. Ingrédients présents sur une étiquette .....	76

V.1.2.4. Comparaison nutritionnelle .....	78
V.1.3. Sensibilisation des malades .....	78
V.1.3.1. Revoir ses pratiques de vie, ses recettes .....	78
V.1.3.2. Eviter les pièges.....	79
V.1.3.3. Les restaurants sans gluten .....	79
V.1.4. Approvisionnement des produits sans gluten .....	81
V.1.4.1. Mon panier sans gluten.....	81
V.1.4.2. Les boulangeries.....	81
V.1.4.3. Les industriels, les grandes marques .....	81
V.1.5. Prise en charge du régime sans gluten.....	82
V.1.5.1. Taux de remboursement .....	82
V.1.5.2. Modalités du remboursement .....	82
V.1.6. Dosage du gluten dans les aliments.....	83
V.1.7. Suivi du régime sans gluten.....	84
V.1.8. Difficultés de l'observance.....	85
V.1.8.1. Les chiffres de l'observance.....	85
V.1.8.2. Contraintes du régime sans gluten.....	86
V.1.8.3. Relation avec la dépression .....	86
V.1.8.4. Risques d'une reprise du gluten dans l'alimentation.....	87
V.1.9. La résistance au régime sans gluten .....	87
V.1.10. Indication du régime sans gluten.....	87
V.1.11. La mode du régime du régime sans gluten .....	88
V.1.11.1. Un phénomène de société.....	88
V.1.11.2. Est-il risqué d'arrêter le gluten alors que l'on n'est pas intolérant ?.....	88
V.1.11.3. La chasse aux idées reçues .....	88
V.1.11.4. Le commerce des produits sans gluten.....	89
V.2. Les alternatives au régime sans gluten .....	90
V.2.1. Thérapies en études cliniques.....	90
V.2.1.1. Nouvelle variété de blé et modification génétique .....	90
V.2.1.2. Glucocorticoïdes de faible biodisponibilité.....	90
V.2.1.3. Détoxification du gluten et prévention des lésions de la muqueuse intestinale .....	90
V.2.1.3.1. Thérapie orale enzymatique pour la digestion du gluten .....	90
V.2.1.3.2. Séquestration luminale du gluten par des polymères .....	91
V.2.1.4. Modulation de la perméabilité intestinale .....	91
V.2.1.5. Vaccination.....	92
V.2.1.6. Blocage de l'infiltration de la muqueuse par les lymphocytes.....	92
V.2.1.7. L'ankylostome.....	92
V.2.2. Thérapies en études précliniques.....	93
V.2.2.1. Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine.....	93
V.2.2.2. Probiotiques aidant à la protéolyse du gluten.....	93
V.2.2.3. Inhibiteurs de la transglutaminase 2.....	93
V.2.2.4. Inhibiteurs d'HLA .....	93
V.2.2.5. Contrôler la réponse inflammatoire.....	94
V.2.2.6. Cibler les lymphocytes B .....	94
V.2.2.7. Inhibition de l'IL-15 .....	94
V.2.2.8. Inhibition de protéases pro-inflammatoires : Elafin.....	95
<b>VI. Les soutiens du patient cœliaque .....</b>	<b>98</b>
VI.1. Le gastro-entérologue .....	98
VI.2. Le diététicien ou le médecin nutritionniste .....	98
VI.3. Le pharmacien.....	98
VI.3.1. Le dialogue et les conseils .....	98
VI.3.2. La délivrance des médicaments .....	99

VI.3.2.1. Les excipients à base de blé .....	99
VI.3.2.2. Rechercher la présence de gluten en pratique .....	99
VI.3.2.3. Les spécialités à base d'amidon de blé .....	100
VI.3.2.4. Modification de l'absorption des médicaments .....	101
VI.4. L'association Française des Intolérants au gluten : AFDIAG .....	103
VI.5. Le Projet d'accueil individualisé adapté à l'enfant intolérant au gluten.....	105
<b>Conclusion.....</b>	<b>107</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>121</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACD : acide citrique, citrate, dextrose

AFDIAG : Association Française des Intolérants au Gluten

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

DGP : Gliadine déamidé

EATL : Lymphome T associé à une entéropathie

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétate

EMA : Endomysium

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

GALT : Gut associated lymphoid tissue

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leucocyte Antigen

IFN : Interféron

IgA/IgG : Immunoglobuline de type A/ Immunoglobuline de type G

IL : Interleukine

LcT : Lymphocyte T

LcB : Lymphocyte B

LIE : Lymphocytes intra-épithéliaux

MC : Maladie cœliaque

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

RSG : Régime sans gluten

Tg2 : Transglutaminase de type 2

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Manifestations biologiques de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent (1).....	28
Tableau 2 : Manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'adulte (1).....	29
Tableau 3 : Manifestations biologiques de la maladie cœliaque (9).....	31
Tableau 4 : Principales affections associées à la maladie cœliaque (7).....	32
Tableau 5 : Performances diagnostiques des différents auto-anticorps dans la maladie cœliaque (12).....	34
Tableau 6 : Classifications utilisées pour grader les lésions de la maladie cœliaque. ....	44
Tableau 7 : Appellations du gluten en fonction des céréales (26).....	54
Tableau 8 : Les applications du gluten (29).....	55
Tableau 9 : Différences entre allergie au blé et maladie cœliaque.....	71
Tableau 10 : Céréales, amidons et farines non autorisés dans un régime sans gluten (16).....	72
Tableau 11 : Céréales, amidons et farines autorisés dans un régime sans gluten (16).....	73
Tableau 12 : Diminution des anticorps anti-Tg2 sous régime sans gluten (22).....	85
Tableau 13 : Thérapies potentielles pour la maladie cœliaque (47).....	95

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Evolution de la maladie cœliaque en fonction de la prévalence HLA DQ2/DQ8 et du taux de gluten ingéré (4).....	23
Figure 2 : Modèle scientifique de l'iceberg cœliaque (5).....	24
Figure 3 : Niveau de consommation du blé dans le monde d'après la base de données de la Food and Agriculture Organization of the United Nations en gramme/personne/jour (6).....	26
Figure 4 : Fréquence de l'haplotype HLA DQ2 dans le monde en % (6).....	26
Figure 5 : Fréquence de l'haplotype HLA DQ8 dans le monde en % (6).....	27
Figure 6 : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde en % (6).....	27
Figure 7 : Composition du GLUTEN Biocard™ Celiac Test (19).....	37
Figure 8 : Principe du Biocard-celiac Test (20).....	38
Figure 9 : Résultats du GLUTEN Biocard™ Celiac Test (19).....	39
Figure 10 : La recherche des anticorps dans la maladie cœliaque d'après la HAS (18).....	38
Figure 11 : Muqueuse d'un intestin grêle sain.....	42
Figure 12 : Aspect histologique de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque avérée, avec hypertrophie cryptique et atrophie villositaire totale (Marsh 3c) (10).....	43
Figure 13 : Images de biopsies intestinales (23) .....	43
Figure 14 : Principe d'une réaction positive en microlymphotoxicité (24).....	45
Figure 15 : Principe d'une réaction négative en microlymphotoxicité (24).....	46
Figure 16 : Principe de la technique de typage SSP .....	47
Figure 17 : Approche diagnostique de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent. (1).....	49
Figure 18 : Approche diagnostique des personnes présentant des prédispositions génétiques à la maladie cœliaque (55).....	50
Figure 19 : Les différentes protéines du blé (25).....	52
Figure 20 : Composition du grain de blé.....	53
Figure 21 : Composition du gluten (27).....	54
Figure 22 : Le système immunitaire intestinal (32).....	59

Figure 23 : Conditions normales et rupture de tolérance immunitaire (33).....	61
Figure 24 : Principaux épitopes du gluten (35).....	64
Figure 25 : Réactions de transamidation et de déamidation catalysées par la transglutaminase de type 2 (33).....	65
Figure 26 : Influence de l'haplotype HLA dans la liaison du gluten aux cellules présentatrices d'antigènes (33).....	66
Figure 27 : Les effets du gluten sur les cellules de l'épithélium intestinal et les cellules présentatrices d'antigènes. (33).....	67
Figure 28 : Physiopathologie de la maladie cœliaque. (36).....	68
Figure 29 : Rôle des IgA dans la perméabilité intestinale au gluten (36).....	69
Figure 30 : Mécanisme immunologiques communs entre la maladie cœliaque et d'autres pathologies auto-immunes. (36).....	69
Figure 31 : Mentions d'étiquetage d'après l'AFDIAG.....	75
Figure 32 : Logo « épi de blé barré » de l'AFDIAG.....	75
Figure 33 : Ingrédients figurant sur l'étiquetage de biscuits sans gluten nappés au chocolat noir.....	77
Figure 34 : Autocollant destiné aux restaurateurs sans gluten.....	80
Figure 35 : Exemple de vignette décollable sur les produits sans gluten.....	83
Figure 36 : Mécanisme d'action des thérapies alternatives à la maladie cœliaque (46).....	95
Figure 37 : Accueil de la base de données Thériaque.....	100
Figure 38 : Conditionnement tertiaire du Doliprane 500mg comprimés.....	101
Figure 39 : Notice du Doliprane 500mg comprimés.....	101

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Présentation du Biocard™ Celiac-Test.....	109
Annexe 2 : Notice d'utilisation du Biocard™ Celiac-Test.....	110
Annexe 3 : Liste des Produits et Prestations Remboursables pour les aliments diététiques sans gluten.....	111
Annexe 4 : Feuille CERFA n°10565*01 de l'Assurance maladie pour la prise en charge des aliments sans gluten.....	112
Annexe 5 : Fiche ANSM de l'excipient à effet notoire Amidon de blé.....	113
Annexe 6 : Liste des 181 spécialités contenant un excipient à base de blé mise à jour le 25/03/2016.....	114
Annexe 7 : Affiche de l'AFDIAG pour la restauration en collectivité.....	118
Annexe 8 : Tableau des aliments autorisés ou à exclure dans un régime sans gluten d'après l'AFDIAG.....	119



## Introduction

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune résultant de la rencontre d'un individu génétiquement prédisposé avec un antigène alimentaire très répandu, le gluten. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'intestin grêle caractérisée par la présence d'une atrophie villositaire duodénojunale associée à des degrés divers de malabsorption et une signature immunologique avec présence d'anticorps spécifiques. L'activation du système immunitaire inné conjointe à celle du système immunitaire adaptatif explique l'inflammation intestinale et les manifestations cliniques qui impactent fortement sur la qualité de vie des malades. La suppression du gluten de l'alimentation guérit la maladie sur les plans clinique, biologique et histologique. La poursuite du régime sans gluten pendant toute la vie est recommandée dans le but essentiel de prévenir les complications de la maladie cœliaque, en particulier l'ostéoporose et les affections malignes.

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

La connaissance actuelle de cette pathologie auto-immune a servi de catalyseur pour le développement de nouveaux outils diagnostics et pour la prise en charge thérapeutique qui se cantonne aujourd'hui à l'éviction totale du gluten dans l'alimentation mais qui, semble-t-il, pourrait déboucher, dans quelques années, sur l'apparition de nouvelles thérapeutiques.

Dans un premier temps nous décrirons les caractéristiques de la maladie cœliaque en développant ses nombreux symptômes, ses complications et ses méthodes diagnostiques avec la sortie récente d'un autotest vendu en officine.

Puis nous détaillerons la composition du gluten et quels aliments en constituent une source, quelle est son utilité et pourquoi est-il, aujourd'hui si répandu dans notre alimentation. Nous pourrions alors nous demander si nous ne sommes pas trop exposés au gluten et quelle est la réalité des normes sur le taux de gluten imposées dans les aliments.

Nous aborderons le mécanisme immunologique de cette intolérance qu'il ne faut pas confondre avec une allergie ni avec une hypersensibilité au gluten.

Les malades diagnostiqués devront s'astreindre à un régime sans gluten strict, nous enquêterons ainsi sur les gammes de produits disponibles ainsi que leur composition et mode de fabrication.

Les patients devront revoir l'intégralité de leur mode de vie, nous verrons dans quelle mesure il se fait, il ne s'agit pas seulement de revoir son alimentation mais aussi de changer certains gestes du quotidien et de prendre le temps de s'informer sur les produits. Les conseils avisés du pharmacien et du diététicien sont alors primordiaux pour accrocher les patients à leur nouvelle vie ainsi que le soutien d'une association de patients cœliaques.

# I. Description de la Maladie Cœliaque

## I.1. Histoire de la maladie

Tout commence au 2<sup>ème</sup> siècle après Jésus-Christ lorsqu'Aratée de Cappadoce, un médecin grec de l'Antiquité contemporain de Galien, évoque « un syndrome chronique de malabsorption » au regard des diarrhées chroniques, de la distension abdominale et de la cachexie progressive dont souffre une partie de la population pédiatrique. (1) Il reconnaît l'origine intestinale de la maladie et lui donne le nom de « maladie cœliaque » du grec « koeliakos » qui signifie littéralement « souffrance dans les intestins ». (2)

Mais il faudra attendre 1887 pour qu'un médecin britannique, Samuel Gee, décrive de nouveau l'affection dont souffre l'un de ses jeunes patients.

La cause de l'entéropathie au gluten restait inexpliquée jusqu'à ce qu'un pédiatre hollandais, Willem-Karel Dicke reconnaisse, dans les années 1940, une association entre la consommation de pain et de céréales et des diarrhées récurrentes. Cette observation a été corroborée quand, durant la période de restriction alimentaire de la seconde guerre mondiale, les symptômes des patients s'amélioraient une fois que le pain était remplacé par de la nourriture non conventionnelle non dérivée de grains.

Comme la symptomatologie récidivait lorsque le pain fut réintroduit après la guerre, Dicke et son collègue Van de Kamer ont initié des expériences contrôlées exposant des enfants atteints de cette entéropathie à des diètes prédéfinies et ont mesuré le poids des selles et dosé les graisses fécales comme mesure de malabsorption. Le blé, le seigle, l'orge et l'avoine, à un degré mineur, induisent un syndrome de malabsorption, qui peut être inversé après l'exclusion de ces produits céréaliers. Peu de temps après ces observations, le gluten fut prouvé comme étant l'agent commun responsable de cette toxicité.

La lésion cœliaque au niveau du duodénum proximal a été décrite en 1954 par John W Paulley. Les premières descriptions sont celles de l'inflammation de la muqueuse de l'hyperplasie des cryptes et de l'atrophie villositaire.

En 1957, le développement de la capsule de Crosby permet à Margot Shiner, gastroentérologue et pédiatre allemande, d'examiner des biopsies duodénales de patients atteints et de démontrer l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes. Confirmant les observations précédentes, elle explique les symptômes cliniques de malnutrition et fournit le premier test diagnostique de la maladie, qui reste à ce jour nécessaire pour affirmer le diagnostic et aider au suivi des patients. (1)

Au début des années 1960, les études familiales suggèrent la contribution de facteurs génétiques de prédisposition.

Une relation avec la dermatite herpétiforme fut suggérée par Samman en 1955 et établie par Shuster et Marks en 1965.

Puis la description histologique de la maladie cœliaque est complétée en 1971 par Ann Ferguson qui met en lumière l'augmentation massive des lymphocytes intraépithéliaux.

La détection d'anticorps sériques contre le gluten dans les années 1970 et l'identification d'auto-anticorps associés à cette pathologie dont la cible principale, la transglutaminase de type II (Tg2), ne sera identifiée qu'en 1997 fournit de nouveaux outils diagnostics.

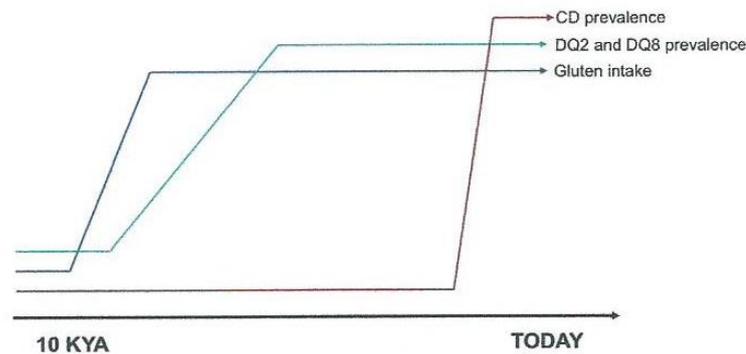
Le développement de ces tests sérologiques et leur utilisation dans des études épidémiologiques de criblage au cours des années 1990 révèlent la prévalence inattendue de la maladie cœliaque (0,3 à 1 % en Europe et aux États-Unis) et transforment cette pathologie longtemps considérée comme une affection rare de l'enfant en une maladie fréquente susceptible de se révéler à tout âge. (1)

En 1990 un lien entre la maladie cœliaque et le système HLA<sup>1</sup> de classe II type DQ2 ou DQ8 est établi et en 1991 Richard Logan publie son idée de l'iceberg cœliaque aujourd'hui adopté par tous les scientifiques.

## **I.2. Les débuts du gluten de blé**

L'agriculture néolithique à vue le jour 8000 ans avant Jésus-Christ, les hommes ont commencé à cultiver le blé dans la zone du Croissant Fertile qui comprend les états actuels de la Syrie, du Liban, de Chypre, du Koweït, d'Israël, de Palestine, de Jordanie, d'Iran et du Sud-est de la Turquie. C'est pour cela que la maladie cœliaque fut d'abord plus fréquente en Afrique. (3)

Puis l'agriculture s'est étendue 4000 ans avant Jésus-Christ dans le Nord et l'Ouest donc dans l'actuelle Europe. La maladie cœliaque est alors apparue en Europe.



CD: Celiac disease

10 KYA: ten thousand years ago: 10 mille ans

Figure 1 : Evolution de la prévalence de la maladie cœliaque en fonction de la prévalence HLA DQ2/DQ8 et du taux de gluten ingéré. (4)

[Figure 1] : Pour les besoins en nourriture de la population, le blé a été de plus en plus cultivé on a donc eu une augmentation de la consommation de gluten au début de l'agriculture. Parallèlement, une sélection positive des haplotypes HLA prédisposant et une diffusion se sont produites. La sélection ainsi effectuée en plus de l'existence de meilleurs moyens de détection ont conduit aujourd'hui à une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque.

## **I.3. Epidémiologie**

### **I.3.1. Prévalence**

En France, la prévalence de la maladie cœliaque dans sa forme symptomatique est estimée de 1/2500 à 1/3000 et son incidence annuelle à 13 nouveaux cas pour 100000 habitants. Cependant, la prévalence réelle est beaucoup plus élevée en tenant compte des formes silencieuses, pauci-symptomatiques ou atypiques et serait d'environ 1/100. Pourtant seuls 10 à 20 % des malades seraient diagnostiqués. (5)

<sup>1</sup> Human Leukocyte Antigen

Des études séro-épidémiologiques récentes font état d'une prévalence d'environ 1% en Europe mais avec de grandes variabilités entre les pays avec 2% en Finlande, 1,2% en Italie et 0.3% en Allemagne. (6) La maladie cœliaque affecte essentiellement les sujets de type caucasien. Elle reste exceptionnelle chez les Noirs Africains, les Chinois et les Japonais. En revanche, la prévalence de la maladie cœliaque en Afrique du Nord et au Moyen-Orient est proche de celle observée en Europe.

La maladie cœliaque touche environ 1% de la population mondiale. (4)

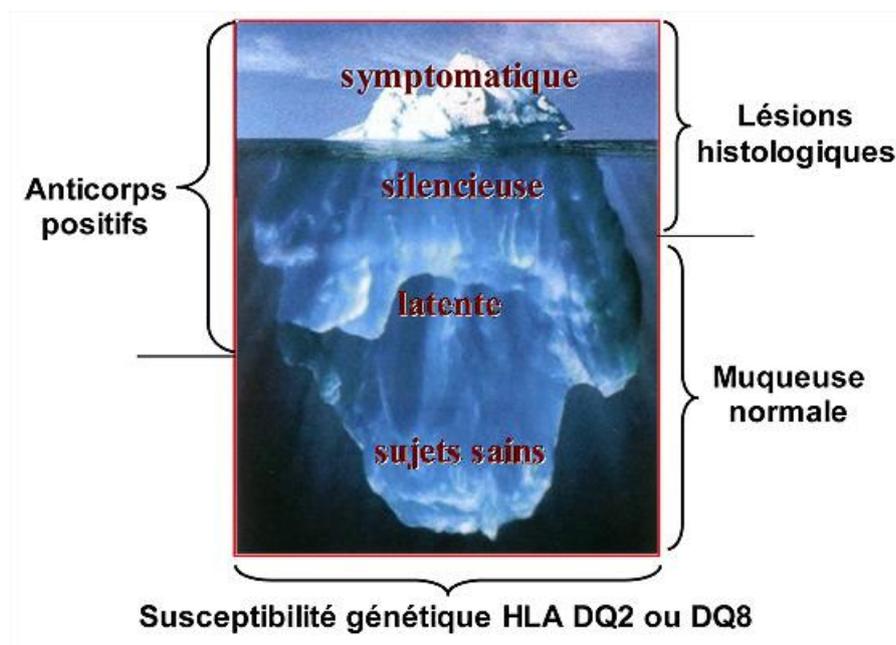


Figure 2 : Modèle scientifique de l'iceberg cœliaque. (5)

Tous les experts sont d'accord sur l'image de l'iceberg cœliaque [Figure 2] : Cette iceberg représente l'ensemble de la population exprimant la susceptibilité génétique à la maladie cœliaque, soit les haplotypes HLA DQ2 ou HLA DQ8. Tous ces sujets ne développeront pas la maladie cœliaque c'est pourquoi le bas de l'iceberg représente les sujets sains. Puis des personnes vont développer des auto-anticorps positifs à la maladie mais sans symptômes et sans lésion histologique de la muqueuse intestinale, il s'agit de la maladie cœliaque latente. Puis encore d'autres personnes présenteront, en plus des anticorps, des lésions histologiques de la muqueuse intestinale mais toujours sans symptôme, c'est ce que l'on appelle la maladie cœliaque silencieuse. Ces deux formes représentent le nombre total de cas non diagnostiqués et sont donc représentées immergées.

Enfin les personnes qui associent la susceptibilité génétique à la maladie cœliaque, les anticorps positifs, les lésions intestinales et les symptômes présentent la maladie cœliaque dite symptomatique. Il s'agit de la seule partie visible de l'iceberg, elle représente le nombre de cas cliniquement diagnostiqués soit 1/2500 à 1/3000.

### I.3.2. Predisposition génétique et âge de révélation

La maladie cœliaque survient chez des patients génétiquement prédisposés exprimant une molécule particulière du système HLA de classe II. Ainsi 90 à 95% des malades cœliaques sont HLA DQ2 et 5 à 10% des patients cœliaques sont HLA DQ8 mais 30% de la population

générale est HLA DQ2 ou DQ8 (7) et environ 6% des DQ2+/DQ8+ ont une maladie cœliaque. (8)

Cette maladie est deux à trois fois plus fréquente chez la femme en raison de la présence des haplotypes HLA DQ2/DQ8 plus fréquent chez les femmes. En revanche, le sex ratio chez l'enfant est voisin de 1. (9) Les études sur la génétique ont permis d'affirmer que le risque de développement de la maladie cœliaque est plus important chez les enfants ayant un parent diagnostiqué. (10) La prévalence de la maladie cœliaque se situe entre 10 et 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque. (5)

La maladie cœliaque peut survenir à tout âge mais elle a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance, entre 6 et 24 mois, ou à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. Dans l'enfance, l'âge de révélation pourrait dépendre de la date d'introduction du gluten.

L'ESPGHAN, qui est la société européenne de gastro-entérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatrique, recommande à présent d'introduire progressivement le gluten dans l'alimentation du nourrisson entre 4 et 6 mois, de préférence quand il est encore allaité. Les quantités de gluten doivent être modérées et progressives. Ces recommandations découlent de la constatation du " paradoxe scandinave", c'est-à-dire la différence a priori surprenante dans les années 1980 entre une prévalence élevée de maladie cœliaque en Suède et une prévalence beaucoup plus basse au Danemark. Or, durant cette période, la quantité de gluten ingérée par les enfants suédois était beaucoup plus élevée que chez les enfants danois (respectivement 4.400g et 100mg à 8 mois, et 3.600g et 900mg à 12 mois). La prévalence de la maladie cœliaque en Suède était alors estimée à 1% contre 0,4% quelques années plus tard, après l'application de ces recommandations. (11)

Les études montrent un risque accru de développer une maladie cœliaque si le gluten est introduit avant l'âge de 3 mois ou après le 7ème mois chez des nourrissons prédisposés.

L'allaitement maternel semble avoir un rôle protecteur contre le développement de la maladie. Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer cet effet :

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

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

### **I.3.3. Relation entre la consommation de blé et la fréquence des haplotypes HLA**

La théorie que Simoons formula en 1978 voulait qu'en raison d'une sélection négative exercée par la maladie cœliaque, on observe aujourd'hui une diminution de l'expression de ces allèles à risque et donc de cas de maladie cœliaque car à l'époque il n'y avait pas la possibilité de manger sans gluten.

Mais au contraire on constate aujourd'hui à l'aide de ces cartes que là où l'on mange beaucoup de blé, [Figure 3] il y a une prévalence plus élevée des allèles DQ2 [Figure 4] et DQ8 [Figure 5] et donc une prévalence plus élevée de maladie cœliaque comme en Europe, en Afrique ou en Inde par rapport aux régions du monde où l'on consomme moins de blé [Figure 6]. De plus l'haplotype HLA DQ2 est plus représenté dans le monde (0 à 28%) que l'haplotype HLA DQ8 (1 à 8 %) en raison d'une sélection positive de cet allèle qui s'explique

par le fait qu'il ait représenté un facteur protecteur contre le développement de caries dentaires à l'époque où les moyens de prévention n'existaient pas. (4)

Donc, malgré ses effets négatifs sur la santé humaine la maladie cœliaque n'a pas disparue et devient même plus fréquente dans les zones où l'on mange beaucoup de gluten depuis plus longtemps comme en Afrique. Il s'agit du « paradoxe évolutif de la maladie cœliaque ». (6)



Figure 3 : Niveau de consommation du blé dans le monde d'après la base de données de la Food and Agriculture Organization of the United Nations en gramme/personne/jour (6)



Figure 4 : Fréquence de l'haplotype HLA DQ2 dans le monde en % (6)



Figure 5 : Fréquence de l'haplotype HLA DQ8 dans le monde en % (6)



Figure 6 : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde en % (6)

## *1.4. Manifestations de la maladie cœliaque*

### **1.4.1. Manifestations cliniques**

Les signes classiques de la maladie cœliaque sont en relation avec une malabsorption de l'intestin grêle : diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales.

Ces manifestations varient en fonction de l'âge mais associent souvent la présence de signes cliniques intestinaux et tout un faisceau de signes extra-intestinaux comme décrit dans les [Tableaux 1 et 2].

**Tableau 1 : Manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent (1)**

<b>Manifestations</b>	<b>Signes cliniques</b>
<b>Digestives</b>	Diarrhées, douleurs abdominales, distension abdominale, vomissements, constipation
<b>Générales</b>	Anorexie Perte de poids Retard de croissance, rachitisme
<b>Génitales</b>	Retard pubertaire Aménorrhée
<b>Neurologiques</b>	Irritabilité Fatigue chronique
<b>Ostéo-articulaires</b>	Fractures, ostéopénie, ostéoporose Arthralgies
<b>Biologiques</b>	Anémie microcytaire Augmentation des transaminases

Typiquement, les jeunes enfants sont décrits comme présentant un gros ventre ballonné et des membres grêles avec une diarrhée chronique, une anorexie, une malabsorption qui entrainera des carences nutritionnelles, une stagnation pondérale ou une perte de poids. Egalement une diminution de la masse musculaire, une hypotonie, une inappétence, une augmentation des transaminases voire une hépatopathie sévère inexplicée, une anémie isolée, une aphtose buccale récidivante, des troubles fonctionnels intestinaux et une irritabilité pourront être retrouvés. (12)

Chez les personnes âgées des manifestations extradiigestives sont fréquemment révélatrices de la maladie, telles qu'une déminéralisation osseuse diffuse ou des arthralgies, une ostéoporose, des troubles neurologiques comme la démence.

**Tableau 2 : Manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'adulte (1)**

Manifestations	Signes cliniques
<b>Digestives</b>	Diarrhées Douleurs abdominales Météorisme, ballonnement Syndrome dyspeptique Constipation Vomissements Stéatorrhée
<b>Cutanéo-muqueuse</b>	Aphthose buccale récidivante, glossite, kératose folliculaire Alopécie Hippocratisme digital Hypoplasie de l'émail dentaire Œdèmes des membres inférieurs
<b>Générales</b>	Amaigrissement malgré hyperphagie Asthénie
<b>Génitales</b>	Aménorrhée, infertilité, fausses couches, ménopause précoce
<b>Neuro-musculaires</b>	Neuropathie périphérique, ataxie, crampes, tétanies Migraines Anxiété, dépression, troubles du comportement, démence
<b>Ostéo-articulaires</b>	Fractures spontanées, ostéoporose, ostéomalacie Arthralgies, arthropathies, douleurs osseuses.

### ✓ Manifestations digestives

Les diarrhées et les stéatorrhées témoignent de la malabsorption provoquée par la maladie tandis que les météorismes et les ballonnements sont dus à la production de gaz lors d'une digestion qui est difficile.

### ✓ Manifestations cutanéomuqueuses

Il s'agit d'aphtes buccaux récidivants, de glossites, d'une hypoplasie de l'émail dentaire également d'une kératose folliculaire, et d'un hippocratisme digital. Les œdèmes des membres inférieurs sont dus à l'hypoalbuminémie. En effet la pression oncotique dans les vaisseaux étant moins importante le flux lymphatique s'échappe dans le secteur interstitiel.

### ✓ Manifestations ostéo-articulaires

Les arthralgies, arthropathies, douleurs osseuses et fractures spontanées sont dues à une malabsorption intestinale du calcium alimentaire et de la vitamine D provoquant une ostéoporose c'est-à-dire une diminution de la densité minérale osseuse. L'ostéoporose est plus fréquente chez les patients atteints de maladie cœliaque par rapport aux non cœliaques (3,4% versus 0,2%). Il existe également une augmentation du risque

fracturaire. Cela justifie au moment du diagnostic la réalisation d'une ostéodensitométrie. L'ostéoporose peut être observée chez un patient cœliaque asymptomatique. En effet une maladie cœliaque asymptomatique a été observée chez 1 à 5% des patients souffrant d'une ostéoporose idiopathique. (7)

Si les carences restent prolongées une ostéomalacie chez l'adulte ou un rachitisme chez l'enfant peuvent survenir.

### ✓ **Manifestations génitales**

Les patientes cœliaques non traitées ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire. Par ailleurs, les données cliniques et épidémiologiques montrent que les cœliaques sous régime normal ont un risque augmenté de fausses couches spontanées (15% versus 6%), de diminution de la fertilité (1,9 naissances versus 2,5 naissances) et de petits poids de naissance. (7) Une maladie cœliaque méconnue a été détectée chez près de 1,2% des femmes enceintes systématiquement dépistées et était responsable de fausses couches à répétition ou d'une hypotrophie fœtale dans plus de la moitié des cas.

### ✓ **Manifestations neurologiques**

Il s'agit d'une anxiété, d'une dépression, de troubles du comportement ou de démence. Ces signes s'améliorent sous régime sans gluten et seraient provoqués par la pénétration de peptide du gluten à travers la barrière hémato-encéphalique.

Egalement des symptômes neuromusculaires peuvent être observés. Une neuropathie périphérique d'origine carencielle, une ataxie, des migraines, une épilepsie, des crampes et des tétanies trouvant leur origine dans la malabsorption du magnésium.

### ✓ **Manifestations générales**

Le diagnostic de la maladie cœliaque peut être évoqué devant un amaigrissement malgré une hyperphagie, un retard de croissance chez l'enfant ou un retard pubertaire ainsi qu'une asthénie chronique. La physiopathologie de ces manifestations extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée. Elle pourrait être liée aux carences d'absorption et à des mécanismes auto-immuns.

## **I.4.2. Anomalies biologiques**

Les anomalies biologiques de la maladie cœliaque [Tableau 3] peuvent être :

- une carence en fer se traduisant par l'apparition d'une anémie microcytaire, en effet dans la maladie cœliaque l'atrophie villositaire prédomine dans l'intestin proximal lieu de l'absorption du fer,
- une carence en folates et en vitamine B12 responsables de la survenue d'une anémie macrocytaire,
- une carence en vitamine K créant ainsi un déficit en facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) se qui se traduit par un allongement du temps de saignement,
- une hypoalbuminémie responsable de la survenue d'œdèmes,
- une hypocalcémie à l'origine de troubles osseux,
- une hypomagnésémie qui peut provoquer des crampes et des tétanies,
- un déficit en zinc responsable d'une hypofertilité,
- une élévation des transaminases.

### Tableau 3 : Manifestations biologiques de la maladie cœliaque (9)

Anémie ferriprive, hypoferritinémie  
Anémie macrocytaire, macrocytose  
Hypoalbuminémie  
Hypocalcémie, hypomagnésémie, déficit en zinc

Elévation des transaminases  
Carence en vitamine K

Hyposplénisme (thrombocytose, corps de Howell-Jolly)

#### I.4.3. Anomalies histologiques

Du point de vue histologique on retrouve les quatre anomalies caractéristiques de la maladie cœliaque :

- l'hyperlymphocytose intraépithéliale ;
- l'hypertrophie des cryptes ;
- l'atrophie villositaire ;
- l'infiltrat inflammatoire du chorion.

Cette forme classique est actuellement minoritaire et les formes atypiques, pauci-symptomatiques ou silencieuses qui ne présentent que peu ou pas de symptômes, représentent la majorité des cas diagnostiqués chez l'adulte.

#### *I.5. Affections associées à la maladie cœliaque*

Les allèles DQ2/DQ8 sont aussi des allèles de susceptibilité pour certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 et la maladie d'Addison ce qui explique probablement l'augmentation du risque de ces maladies chez les patients cœliaques. On estime que 15 à 25% des malades cœliaques développeront une autre maladie auto-immune. (9)

L'ensemble des affections associées à la maladie cœliaque sont répertoriées dans le tableau suivant [tableau 4] :

#### **Tableau 4 : Principales affections associées à la maladie cœliaque (7)**

##### **Maladies auto-immunes et dysimmunitaires**

**Dermatite herpétiforme**

**Diabète de type 1, thyroïdite auto immune, maladie d'Addison**

**Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques**

**Anémie hémolytique et purpuras thrombopéniques auto-immuns**

**Vascularite systémique et cutanée, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren**

**Cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante**

**Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique**

**Déficit en IgA**

**Néphropathie à IgA**

##### **Maladies immuno-allergiques**

**Atopie et asthme ; maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux**

##### **Syndromes malformatifs**

**Trisomie 21**

**Syndrome de Turner**

**Cardiopathie congénitale**

#### **I.5.1. La dermatite herpétiforme**

Elle est caractérisée par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses qui sont localisées au niveau des bras, des jambes, du tronc, du cou et du cuir chevelu. Ces lésions cutanées répondent au régime sans gluten ou au traitement par dapsone. Environ 2% des maladies cœliaques sont associées à des lésions cutanées de dermatite herpétiforme. (9)

#### **I.5.2. Le diabète insulino-dépendant**

Le diabète de type 1, insulino-dépendant, est la conséquence de la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par des processus auto-immuns. L'association avec une ou plusieurs maladies auto-immunes est plus fréquente que dans l'ensemble de la population. Cette association est en partie expliquée par la présence de marqueurs génétiques communs entre ces différentes maladies. Les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées au diabète de type 1 sont la thyroïdite et la maladie cœliaque. Leur dépistage systématique se justifie au cours du suivi des enfants et des adolescents qui ont un diabète de type 1. (13) La prévalence de la maladie cœliaque chez les patients diabétiques insulino-dépendants est de 3 à 6%. (5)

#### **I.5.3. Le déficit en IgA**

La prévalence de la maladie cœliaque est 10 fois plus élevée chez les sujets présentant un déficit en IgA que dans la population générale. (15)

2% des patients cœliaques sont porteurs également d'un déficit en IgA et leurs sérologies IgA anti-transglutaminase et anti-endomysium seront donc faussement normales. Il est donc toujours recommandé de doser le taux d'IgA totales également. En cas de déficit en IgA et de symptômes suggestifs d'une maladie cœliaque, le dosage des IgG anti-transglutaminase ou des IgG anti peptides de la gliadine déamidée peut aider au diagnostic.

L'exposition prolongée au gluten chez les patients ayant une maladie cœliaque non diagnostiquée ou qui ne respectent pas le régime sans gluten strict a donc pour effet d'augmenter l'incidence des maladies auto-immunes mais également d'engendrer diverses complications.

### ***1.6. Complications malignes de la maladie cœliaque***

Les patients atteints de maladie cœliaque ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité. Le pronostic de la maladie cœliaque résistante est surtout lié à celui de ses complications et en particulier, de la sprue réfractaire et du lymphome T intestinal. (7)

#### **1.6.1. La sprue réfractaire**

La sprue réfractaire se définit cliniquement par la persistance ou l'aggravation des symptômes et par la persistance d'une atrophie villositaire malgré un régime sans gluten strict et bien suivi pendant au moins douze mois. Ceci impose un bilan morphologique exhaustif à la recherche d'un adénocarcinome du grêle ou d'un lymphome T. La sprue réfractaire serait observée dans 1 à 5% des maladies cœliaques de l'adulte. Cependant, la majorité des maladies cœliaques dites réfractaires sont en réalité des malades qui suivent imparfaitement le régime sans gluten.

Il s'agit d'une sprue réfractaire de type I lorsqu'il n'existe pas d'anomalie phénotypique des lymphocytes intra-épithéliaux. Son pronostic avoisine celui des maladies cœliaques non compliquées avec un risque faible de lymphome et un taux de survie de 93% à 5 ans. (9)

La sprue cœliaque réfractaire de type II, quant à elle, est caractérisée par une diffusion digestive et extra-digestive fréquente. Un très fort taux intestinal de LIE anormaux (environ 90%) au diagnostic doit faire rechercher des localisations extra-digestives. (15) Il s'agit d'un type II lorsque les lymphocytes intra-épithéliaux sont de phénotype anormal avec perte du récepteur TCR<sup>1</sup> du CD8 et du CD3 de surface mais avec la conservation de la partie intra-cytoplasmique du CD3. Son pronostic est mauvais avec une évolution vers un lymphome T invasif dans environ 50% des cas et une survie à cinq ans de 44%. (9)

Le traitement de la sprue réfractaire n'est pas codifié et repose en pratique sur la corticothérapie prolongée, l'utilisation d'immunosuppresseurs (les thiopurines, la ciclosporine), l'utilisation d'anticorps monoclonaux comme l'infliximab et plus récemment sur l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les sprues réfractaires de type II.

---

<sup>1</sup> TCR : T cell Receptor, il s'agit du récepteur se trouvant sur la membrane des lymphocytes T qui reconnaît le complexe CMH-peptide.

### **I.6.2. La jéjunite ulcéreuse**

La jéjunite ulcéreuse est aussi un mode évolutif possible de la maladie cœliaque, retrouvée chez 28 à 67% des patients cœliaques ayant une sprue réfractaire respectivement de type I ou de type II. Elle se caractérise par la présence d'ulcérations muqueuses inférieures à 1 cm de diamètre dans la sprue réfractaire de type I et supérieur à 1 cm de diamètre dans la sprue réfractaire de type II. Les biopsies ou pièces de résection montrent un infiltrat inflammatoire polymorphe non spécifique. Il n'existe pas de signe histologique ni cytologique de malignité visible. La jéjunite ulcéreuse est également considérée, au même titre que la sprue réfractaire de type II, comme un lymphome T intraépithélial et peut se compliquer aussi d'un lymphome T associé à une entéropathie (EATL) ou s'y associer d'emblée. (13)

### **I.6.3. Le lymphome T associé à une entéropathie (EATL)**

Il s'agit de la complication ultime de la maladie cœliaque, éventuellement favorisée par une mauvaise observance au régime sans gluten. Il s'agit d'un lymphome de phénotype T exprimant en surface le marqueur CD103, spécifique des lymphocytes intra-épithéliaux dont il est issu. Il est généralement multifocal, localisé au niveau du jéjunum mais aussi de l'iléon ou au niveau de sites extradiigestifs. Ces lymphomes T intestinaux sont très rares et représentent moins de 5% des lymphomes primitifs digestifs. La quasi-totalité des cas d'EATL a été décrite chez des adultes entre 50 et 70 ans. Le diagnostic peut être difficile et parfois nécessiter une cœlioscopie exploratrice avec biopsie ganglionnaire, voire résection segmentaire du grêle. Le pronostic de ce lymphome reste sombre, aggravé par la dénutrition liée à l'entéropathie sous-jacente. Il a été évalué que moins de 20% des patients étaient encore en vie 30 mois après le diagnostic. (7)

### **I.6.4. Les cancers digestifs**

Le risque de cancer est multiplié par 2. Il s'agit de carcinomes de la bouche, du pharynx et de l'œsophage, d'adénocarcinomes du grêle, de cancers du côlon, de carcinomes hépatocellulaires et d'adénocarcinomes du pancréas.

En revanche le risque de cancer du sein est diminué. (9)

Néanmoins quand la maladie cœliaque est diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer très probablement en raison de l'instauration précoce du régime sans gluten. Chez l'adulte, le régime sans gluten diminue de façon significative le risque global de cancer mais surtout de lymphome.

## II. Diagnostic de la Maladie Cœliaque

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques, histologiques et génétiques.

### II.1. La recherche des signes cliniques

Suspecter une maladie cœliaque doit conduire en premier lieu à rechercher des symptômes cliniques ou biologiques évocateurs comme décrits dans le tableau 1, 2 et 3. Devant la prédominance de formes atypiques l'interrogatoire et l'examen médical minutieux sont indispensables.

### II.2. Le dosage des anticorps

Il faut rechercher dans le sérum la présence d'anticorps spécifiques en vérifiant que le patient ne suit pas déjà un régime sans gluten, pour cela il n'est pas nécessaire d'être à jeun. L'ensemble des anticorps spécifiques découverts dans cette maladie, classés ici par ordre de priorité pour le diagnostic sérologique, sont :

- les anticorps anti-transglutaminase de type 2 de classe IgA et IgG (TG2)
- les anticorps anti-endomysium de classe IgA et IgG (EMA)
- les anticorps anti-gliadine déamidée de classe IgA et IgG (DGP)
- les anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG (AGA)
- les anticorps anti-réticuline de classe IgA (ARA)

	<b>Sensibilité (%)</b>	<b>Spécificité (%)</b>
<b>Ac anti-réticuline IgA</b>	<b>40 à 60</b>	<b>95 à 100</b>
<b>Ac anti-gliadine IgA</b>	<b>68 à 90</b>	<b>42 à 80</b>
<b>Ac anti-gliadine IgG</b>	<b>65 à 100</b>	<b>50 à 90</b>
<b>Ac anti-endomysium IgA</b>	<b>85 à 100</b>	<b>95 à 100</b>
<b>Ac anti-transglutaminase tissulaire IgA</b>	<b>95 à 100</b>	<b>90 à 100</b>
<b>Ac anti-transglutaminase tissulaire IgG</b>	<b>98</b>	<b>95</b>

La sensibilité des différents anticorps se définit comme leur capacité à donner un résultat positif alors que le patient a bien la maladie cœliaque. A l'inverse la spécificité se définit comme la capacité à montrer un résultat négatif alors que le patient n'a pas la maladie cœliaque.

Ces anticorps sont utilisés pour aider à poser le diagnostic de la maladie cœliaque et poser l'indication de l'endoscopie et des biopsies intestinales, suivre la réponse au régime sans gluten, dépister les patients avec des manifestations atypiques ou extra-digestives ou dépister les cas familiaux et les sujets à risque.

### **II.2.1. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA et IgG**

La transglutaminase est une enzyme intracellulaire ubiquitaire qui peut déamider les résidus glutamine en acide glutamique et la gliadine, riche en glutamine, est un substrat privilégié de cette enzyme. Ces anticorps ont permis la compréhension physiopathologique, le dépistage de masse des formes atypiques, pauci symptomatiques, asymptomatiques et la réduction du délai de prise en charge de la pathologie qui était de 11 ans.

La recherche des anticorps anti-transglutaminase, disponible en ELISA depuis 1997, possède une excellente sensibilité.

Un test de dépistage rapide pour détecter les anticorps IgA anti-transglutaminase est actuellement disponible (test cœliaque Biocard®). Cette méthode pourrait faciliter la prise de décisions rapides et sa précision paraît très similaire à celle d'un dosage d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire conventionnel. Mais il ne devrait cependant pas remplacer un diagnostic par sérologie ou histologie. (16)

### **II.2.2. Les anticorps anti-endomysium de classe IgG et IgA**

Ils ont été mis en évidence en 1983. Ce sont des auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans le tissu conjonctif qui entoure les fibres des muscles lisses de la plupart des espèces parmi eux la transglutaminase tissulaire a été identifiée comme étant leur cible antigénique principale. (7) Les anticorps anti-endomysium de classe IgA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe. Une positivité se traduit par une fluorescence du muscle lisse, donnant un aspect en nid d'abeille. Mais la technique n'est pas automatisable. Le coût est d'environ 5 euros le test.

Si le résultat du dosage est positif la probabilité que le diagnostic de maladie cœliaque soit posé est de 94,5%. Si le résultat est négatif la probabilité que ce soit quand même une maladie cœliaque est de 5,7%. (17)

### **II.2.3. Les anticorps anti-gliadine déamidée de classe IgG et IgA**

Des tests basés sur la détection des anticorps antigliadine déamidée ont été développés ces dernières années. Les études montrent que les IgA anti gliadine déamidée manquent de sensibilité mais les IgG anti gliadine déamidée montrent des performances supérieures à celles obtenues en utilisant la gliadine native et représentent un bon marqueur pour le dépistage de la maladie cœliaque chez les enfants porteurs d'un déficit en IgA totales.

### **II.2.4. Les anticorps anti-gliadine de classe IgG et IgA**

Les anticorps anti-gliadine, découverts en 1977, sont dirigés contre la fraction alcoholsoluble du gluten de blé. Leur dosage s'effectue par les tests ELISA qui ont l'avantage de représenter un faible coût, d'être automatisable et ne nécessitent pas d'expérience particulière. Cependant les anticorps anti-gliadine ont une spécificité médiocre, notamment en cas d'inflammation intestinale.

Si le résultat est positif la probabilité que le diagnostic de maladie cœliaque soit posé n'est que de 60%.

Si le résultat est négatif la probabilité que ce soit quand même une maladie cœliaque est supérieure à 33%. (17)

## II.2.5. Les anticorps anti-réticuline de classe IgA

Ils ont été découverts en 1970 et sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe de tissu murin mais montrent de mauvaises performances avec une sensibilité médiocre. (18) Ces anticorps se lient à la réticuline tissulaire de différents organes, il s'agit d'une structure fibreuse qui contient du collagène de type III, de la pronectine et au moins une autre glycoprotéine. Ils ne sont actuellement plus recherchés.

Leur utilisation n'est pas recommandée par la HAS du fait du pourcentage élevé de faux-positifs. Mais le recours au dosage de ces anticorps reste préconisé chez les patients de moins de 2 ans.

## II.2.6. Le Biocard™ Celiac Test

L'autotest GLUTEN Biocard™ Celiac est un test de dépistage à usage unique de la maladie cœliaque utilisable chez l'enfant comme chez l'adulte. Il s'agit d'un test sérologique qui fonctionne selon le principe de l'immunochromatographie (immunomigration sur membrane) et utilise comme antigène la transglutaminase érythrocytaire du patient. En effet à partir d'une goutte de sang prise au bout du doigt ce test permet de mettre en évidence la présence d'anticorps IgA anti-transglutaminase. (Annexe 1)

Ce test est disponible à la vente en France dans toutes les pharmacies ou sur Internet. Il se réalise chez soi, la boîte contient un mode d'emploi illustré pour la réalisation. (Annexe 2) Il s'adresse aux personnes qui soupçonnent une intolérance au gluten mais aussi à celles qui sont diagnostiquées et traitées depuis plus de 6 mois et qui souhaitent s'assurer que les anticorps IgA anti-transglutaminase sont indétectables et que donc le gluten n'est plus présent dans leur alimentation.

Composition du test :



Figure 7 : Composition du GLUTEN Biocard™ Celiac Test. (19)

- A- Tube avec liquide de dilution pour l'échantillon
- B- Tube plastique contenant le petit tube capillaire de prélèvement
- C- Lancette stérile (auto piqueur)
- D- Compresse alcoolisée
- E- Pansement
- F- Notice d'utilisation du kit
- G- Lettre à l'attention du médecin
- H- Pochette en aluminium contenant un boîtier test (I) et une pipette (J)

Utilisation du test : (Annexe 2)

- 1- Désinfecter le doigt choisi avec la compresse alcoolisée
- 2- Se piquer avec la lancette pour faire perler une goutte de sang sur le coin d'un doigt
- 3- Remplir le capillaire de sang
- 4- Diluer l'échantillon de sang dans le tampon de dilution
- 5- Remplir la pipette
- 6- Déposer 3 gouttes d'échantillon dans la zone de dépôt
- 7- Lecture du résultat en 5 minutes

Le sang lysé est déposé sur la cassette pour initier la migration. D'abord les globules rouges du patient sont lysés dans le tampon afin de libérer la transglutaminase intra-érythrocytaire qui se fixe sur un support solide. [Figure 8] Elle devient donc accessible aux possibles auto-anticorps anti-transglutaminase de classe IgA du patient qui s'y fixent, s'ils sont présents, en formant un complexe que sera mis en évidence par une réaction colorée à l'aide d'un anticorps anti IgA humain marqué.

Le test utilise ainsi l'antigène même qui a donné naissance à l'anticorps ce qui lui donne son excellente spécificité.

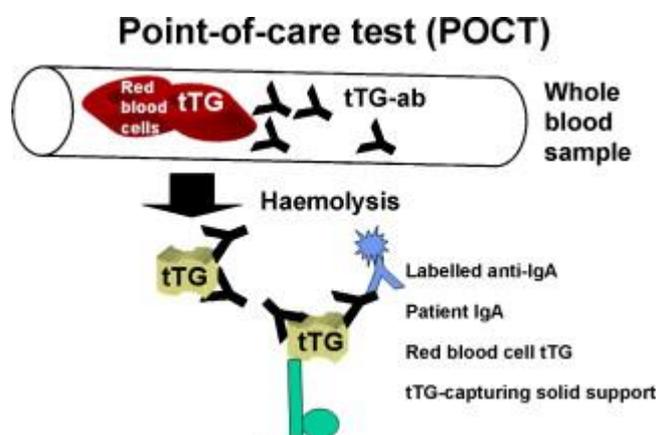


Figure 8 : Principe du Biocard-celiac Test (20)

Le résultat sera lisible à l'issue de la migration qui prend 5 minutes. [Figure 9]

Si le test est positif il présentera alors 2 bandes rouges, une au niveau du contrôle et une au niveau du témoin. Ceci indique qu'il y a présence d'anticorps IgA anti-transglutaminase mais tout autotest positif doit être confirmé par un test de laboratoire.

Si le test est négatif cela n'exclut pas complètement une maladie cœliaque puisque 2% des malades cœliaques ont un déficit en IgA. Des examens complémentaires seront donc prescrits par le médecin après interrogatoire du patient.

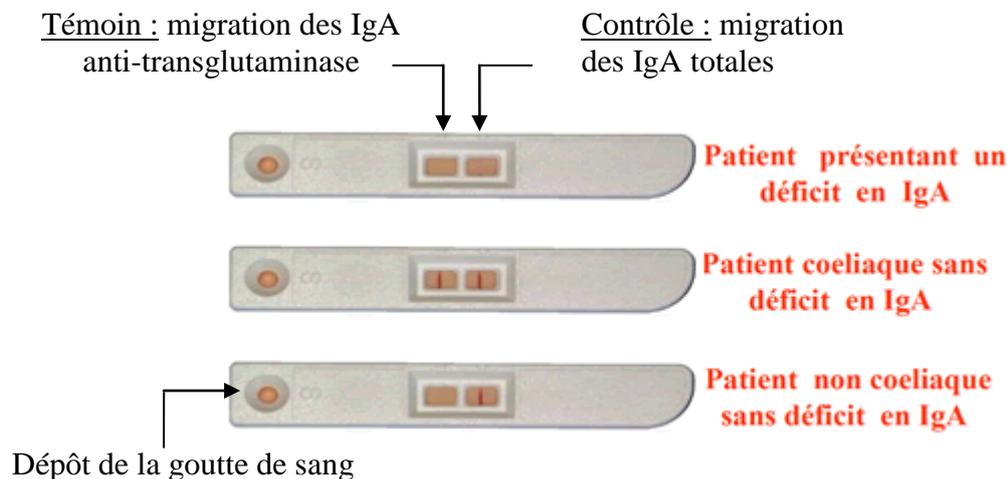


Figure 9 : Résultats du GLUTEN Biocard™ Celiac Test. (19)

L'autotest GLUTEN Biocard™ Celiac a fait l'objet de plusieurs études indépendantes dans de nombreux pays. Il affiche une sensibilité de 97,4% et une spécificité de 96,9% (19)

### II.2.7. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour le dosage des anticorps

Plusieurs tests biologiques de recherche d'anticorps produits au cours de la maladie cœliaque ont été successivement développés. La HAS a évalué ces tests et en 2007 elle propose à l'assurance maladie d'admettre au remboursement le test le plus récent : le dosage des anticorps anti-transglutaminase, de continuer à rembourser celui des anticorps anti-endomysium mais de ne plus rembourser les tests anti-réticuline et anti-gliadine. L'Assurance maladie adopte ces recommandations en 2009. (18)

Il est actuellement recommandé de rechercher en première intention les anticorps anti-transglutaminase de type IgA. En cas de résultat négatif doser les IgA totales. En cas de déficit en IgA, rechercher les anticorps anti-transglutaminase IgG et éventuellement les anti-endomysium IgG. Les marqueurs IgG ne doivent être recherchés qu'en cas de déficit en IgA totales. [Figure 10]

En l'absence de déficit et si la suspicion clinique est forte, un 2<sup>ème</sup> dosage des IgA anti-transglutaminase et/ou un dosage des IgA anti-endomysium pourra être proposé. (12)

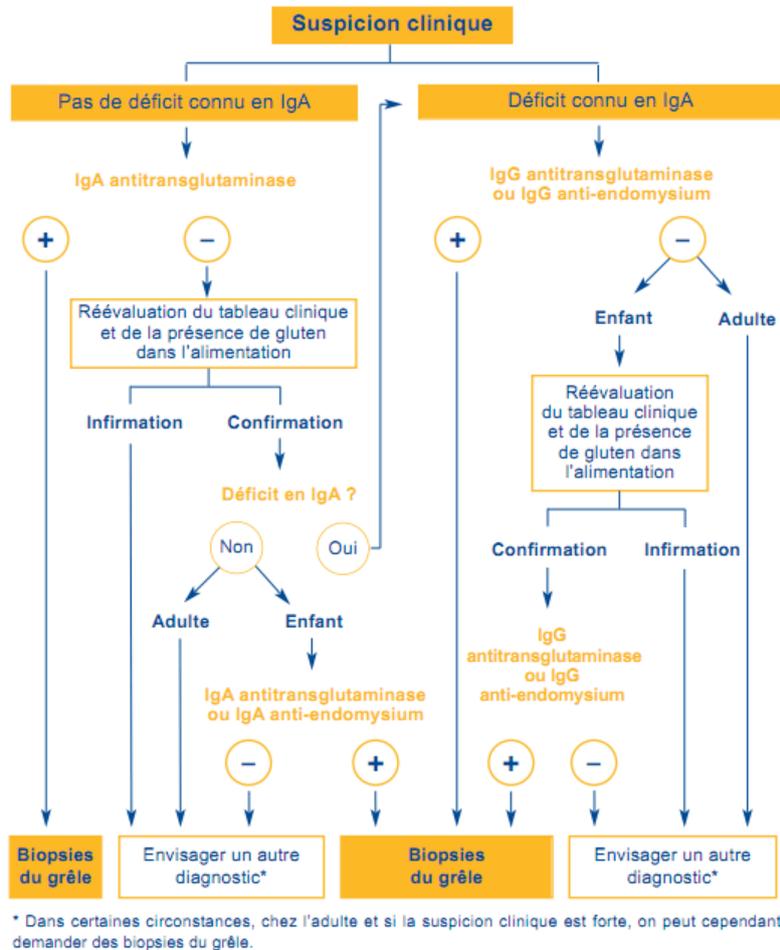


Figure 10 : La recherche des anticorps dans la maladie cœliaque d'après la HAS. (18)

Un test sérologique positif ne dispense pas de biopsies duodénales chez l'adulte avant d'instaurer un régime sans gluten du fait de la possibilité rare de faux positifs et de la nécessité d'une l'atrophie villositaire documentée pour obtenir le remboursement partiel de produits de substitution sans gluten.

### II.3. La biopsie duodénale

Si les taux d'anticorps sont positifs ou si la suspicion diagnostique est forte malgré la négativité des anticorps, il est indispensable de prouver le diagnostic par la biopsie duodénale, effectuée avant toute mise en route du régime sans gluten, il s'agit de l'examen clé, indispensable à l'établissement d'un diagnostic de certitude chez l'adulte. (21)

Les biopsies sont prélevées lors d'une fibroscopie oeso-gastroduodénale. Quatre à six fragments sont recommandés idéalement en raison d'une part, de la distribution hétérogène de l'atrophie et, d'autre part, de l'orientation variable des biopsies. Les coupes sont effectuées sur plusieurs niveaux, trois minimums, permettant généralement d'obtenir une bonne orientation et une image interprétable. Des colorations par l'hématéine éosine pour l'évaluation morphologique, au Giemsa pour la recherche d'agent pathogène et au PAS<sup>1</sup> pour la recherche d'agent pathogène et la quantification de la mucosécrétion sont systématiquement réalisées.

<sup>1</sup> Periodic acid Schiff

La congélation d'un ou plusieurs fragments est recommandée, notamment en cas de maladie cœliaque résistante au régime sans gluten, ou de formes compliquées, car elle permet de réaliser des études complémentaires immuno-histochimiques et de biologie moléculaire pour l'étude de la clonalité cellulaire. (13)

L'aspect endoscopique n'est pas spécifique de la maladie cœliaque, il peut révéler un aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale, un effacement des plis ou un aspect crénelé des valvules conniventes. Elle peut aussi être strictement normale.

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de maladie cœliaque sur une biopsie intestinale associent au niveau de la muqueuse intestinale une atrophie villositaire de degré variable, une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux associés à une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion témoignant d'une inflammation.

### **II.3.1. L'atrophie villositaire**

Elle peut être partielle, subtotale ou totale. Elle prédomine dans la partie proximale de l'intestin grêle c'est pour cela que les biopsies doivent être réalisées à ce niveau. Les microvillosités deviennent rares et cubiques.

L'atrophie villositaire explique le syndrome de malabsorption caractéristique de cette maladie mais la sévérité des symptômes n'est pas corrélée au degré d'atrophie.

L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et à visualiser l'axe cryptes-villosités. Une hauteur villositaire normale correspond à un rapport villosités/cryptes de deux à trois. La classification la plus utilisée pour l'évaluation de l'atrophie villositaire est la classification de Marsh mais en pratique les spécialistes utilisent une classification simplifiée.

### **II.3.2. L'hypertrophie des cryptes**

Il s'agit d'une augmentation du volume des cryptes de Lieberkühn par augmentation du nombre de mitose. Ce sont des glandes sécrétrices de divers enzymes digestifs situées dans la muqueuse de l'intestin grêle et du colon. Une hypertrophie des cryptes est un moyen qui permet la conservation de l'épaisseur de la muqueuse.

Cette hypertrophie semble plus marquée au niveau du duodénum qu'au niveau du jéjunum et est donc le plus souvent accessible à une endoscopie oeso-gastroduodénale classique.

### **II.3.3. L'hyperlymphocytose intra-épithéliale**

L'hyperlymphocytose concerne les 2 populations CD3 et CD8. La proportion normale de lymphocytes intra épithéliaux (LIE) est inférieure à 30 pour 100 cellules épithéliales. Dans la maladie cœliaque elle varie de 40 à 150 pour 100 cellules épithéliales.

Il existe 3 populations distinctes de LIE, les trois quart ont un phénotype CD3+ CD8+ et expriment le récepteur TCR $\alpha\beta$ , moins de 15% sont CD3+ CD4-CD8- et expriment le TCR $\gamma\delta$  ; et moins de 10% sont CD7+ mais n'expriment ni le CD3 en surface, ni les TCR.

Les LIE sont augmentés dès les premiers stades histologiques de la maladie cœliaque, avant l'apparition des lésions épithéliales (stade I infiltratif de la classification de Marsh). (14)

En pratique, l'étude phénotypique des LIE par un examen immuno-histochimique avec les anticorps CD3 et CD8 est utile soit pour conforter le diagnostic notamment lorsque l'interprétation des lésions est difficile, par exemple du fait d'une mauvaise orientation et/ou de critères histologiques incomplets soit au cours d'une aggravation de la maladie.

#### II.3.4. L'inflammation du chorion

La densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes à IgA situés préférentiellement à la partie supérieure de la muqueuse, des lymphocytes essentiellement CD3+ CD4+ TCR $\alpha\beta$ , et des polynucléaires éosinophiles. Des polynucléaires neutrophiles peuvent aussi être observés. La plupart des activités enzymatiques ont disparu.

L'intensité de l'infiltration est en relation avec les altérations de l'épithélium de surface. Les entérocytes sont cubiques, dédifférenciés, tassés les uns contre les autres avec parfois une pseudostratification et une diminution de la mucosécrétion.

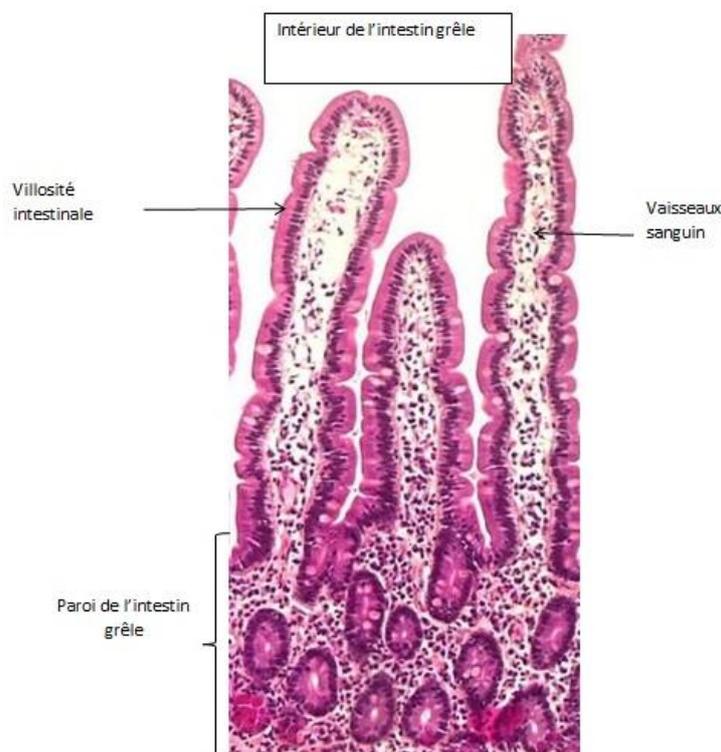


Figure 11 : Muqueuse d'un intestin grêle sain.

L'architecture de la muqueuse est normale lorsque le rapport villosités/cryptes est de 2 à 3/1.

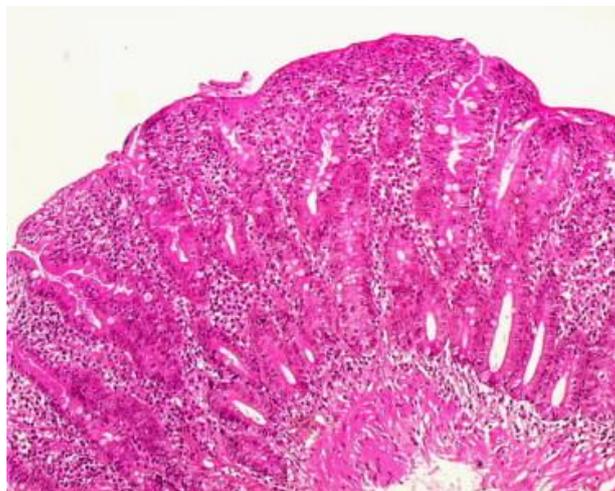


Figure 12 : Aspect histologique de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque avérée, avec hypertrophie cryptique et atrophie villositaire totale (Marsh 3c). (10)

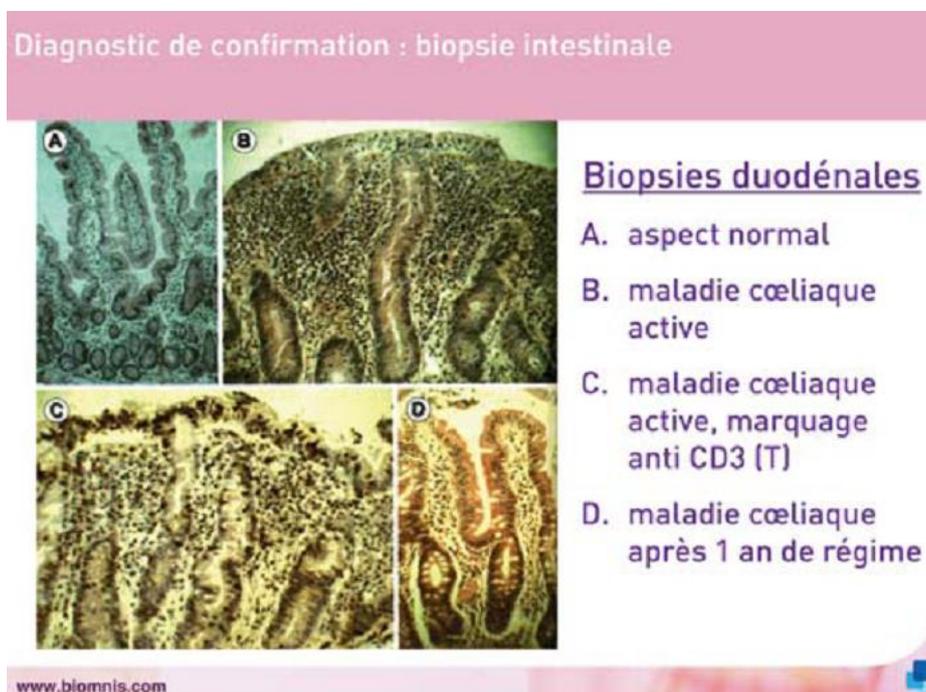


Figure 13 : Images de biopsies intestinales (23)

[Figure 13] : La photo A représente une coupe transversale d'une muqueuse intestinale saine où l'on peut visualiser les microvillosités intestinales qui constituent une large surface et nous permettent d'absorber les nutriments.

La photo B représente une muqueuse intestinale d'un patient cœliaque à un stade avancé, la muqueuse est toute plate, les microvillosités ont disparue c'est pour cela que les patients présentent des malabsorptions qui aboutissent à l'ensemble des signes cliniques et biologiques décrits précédemment. De plus l'hypertrophie des cryptes est bien visible sur cette photo. Si on fait un marquage anti-CD3 comme à la photo C, on constate une accumulation de lymphocytes à la surface de la muqueuse intestinale il s'agit des nombreux lymphocytes intra-épithéliaux.

Enfin, la photo 4 nous montre que ces lésions sont réversibles si le patient suit un régime sans gluten strict.

### II.3.5. La classification de Marsh

Stade 0 : Muqueuse pratiquement normale mais dont l'exposition à une charge de gluten peut faire apparaître une hyperlymphocytose intra-épithéliale. 5% des patients ont des biopsies de l'intestin grêle normales.

Stade I : Augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) à plus de 30%.

Stade II : Hyperplasie des cryptes. En plus de l'augmentation des LIE, la profondeur des cryptes est augmentée sans diminution de la hauteur des villosités.

Il y a augmentation de l'activité mitotique, la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées.

Stade III : Atrophie villositaire : A, partielle; B, subtotale; C, totale. Ce stade correspond à l'aspect dit classique de la maladie cœliaque. Cela se remarque chez 40 % des patients atteints de dermatite herpétiforme et 10 à 20 % des parents au premier degré de patients atteints de maladie cœliaque. En dépit de changements prononcés de la muqueuse, de nombreux individus sont asymptomatiques et donc classés comme cas silencieux. Cette lésion, bien que caractéristique, ne suffit pas pour le diagnostic de la maladie cœliaque car elle se retrouve aussi dans le cas de lambliaose sévère, d'allergie alimentaire chez l'enfant, d'ischémie chronique de l'intestin grêle, de sprue tropicale, de déficiences en immunoglobulines et autre maladies auto-immunes et de rejet de greffons.

<b>Tableau 6 : Classifications utilisées pour grader les lésions de la maladie cœliaque.</b>	
<b>Classification de Marsh</b>	<b>Classification simplifiée pour l'atrophie villositaire (AV)</b>
<b>Marsh 0 : muqueuse normale</b>	<b>Muqueuse normale : rapport V/C* &gt; 2 à 3</b>
<b>Marsh I : augmentation isolée des LIE</b>	
<b>Marsh II : augmentation des LIE + hyperplasie des cryptes sans atrophie</b>	
<b>Marsh IIIa : atrophie villositaire partielle</b>	<b>AV partielle : <math>1 &lt; V/C &lt; 2</math></b>
<b>Marsh IIIb : atrophie villositaire sub-totale</b>	<b>AV sub-totale : <math>V/C &lt; 1</math></b>
<b>Marsh IIIc : atrophie villositaire totale</b>	<b>AV totale : Disparition totale des villosités. Aspect de muqueuse plate</b>

\* V/C : Villosités/cryptes

### II.4. Le typage HLA

Le système HLA se situe sur le bras court du chromosome 6. Comme la présence de l'haplotype HLA DQ2 ou DQ8 du CMH est une condition nécessaire au développement de la maladie cœliaque, la réalisation du typage HLA de classe II permet de conforter le diagnostic en cas de positivité chez l'enfant. Chez l'adulte il n'est plus réalisé de manière systématique.

Pour le dépistage de marqueurs HLA de susceptibilité à certaines pathologies auto-immunes ou inflammatoires, une attestation de consentement du patient doit être transmise au

laboratoire. Puis le médecin devra cocher sur sa feuille de prescription la recherche des groupes HLA DQ2 et DQ8.

Le prélèvement dans le cadre d'un groupage HLA en lien avec la recherche d'une maladie sera constitué de 2 tubes de 5mL de sang veineux périphérique recueilli sur anticoagulant ACD ou EDTA. (23)

Les techniques utilisées en routine pour le groupage HLA sont la lymphotoxicité complément dépendante et la biologie moléculaire (PCR-SSO, PCR-SSP, séquençage).

#### II.4.1. La technique sérologique de lymphocytotoxicité complément dépendante

Cette technique est communément appelée LCT, il s'agit d'une technique de phénotypage. Pour un phénotypage HLA de classe 2 on sépare les lymphocytes B qui portent les antigènes HLA à leur surface grâce à des billes magnétiques. Puis on insère des anticorps de spécificité anti-HLA DQ2 et DQ8 au fond d'un puits avec le complément de lapin et on ajoute en fin de réaction un colorant dénommé fluoroquencher, il s'agit d'un mélange d'acridine orange et de bromure d'éthidium.

La lecture des puits de la plaque a lieu au microscope inversé. S'il y a eu reconnaissance dans un puits de la plaque, entre l'anticorps fixé au fond du puits et l'antigène HLA situé à la surface des lymphocytes du patient, le complexe antigène-anticorps formé active le complément de lapin, qui lyse ainsi les cellules. Les cellules mortes sont marquées d'une fluorescence rouge par le bromure d'éthidium.

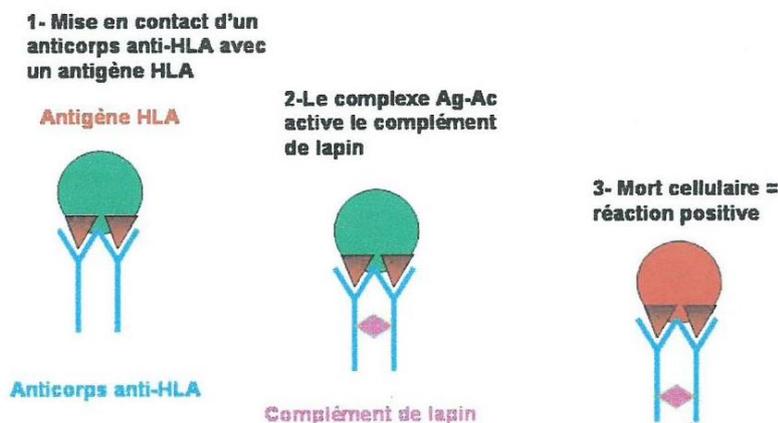


Figure 14 : Principe d'une réaction positive en microlymphotoxicité. (24)

S'il n'existe pas de reconnaissance entre l'antigène de la cellule du patient et l'anticorps fixé au fond de la plaque, le complément n'est pas activé, les lymphocytes ne sont pas lysés. Les cellules vivantes sont marquées d'une fluorescence verte par l'acridine orange.

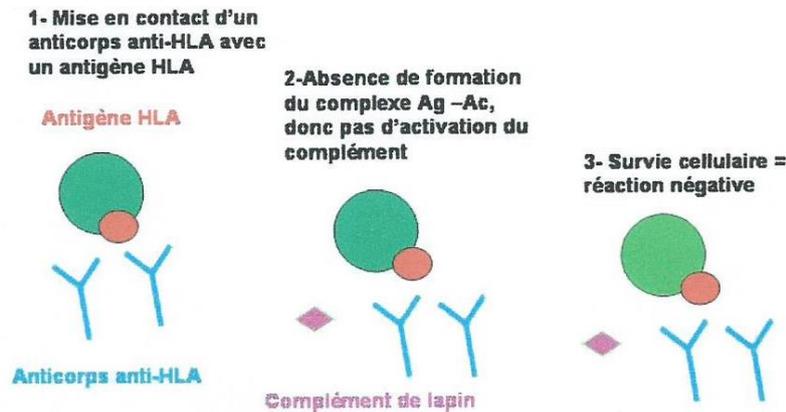


Figure 15 : Principe d'une réaction négative en microlymphotoxicité. (24)

Cette technique sérologique est la technique de typage historique, rapide et la moins coûteuse. En revanche, la LCT nécessite au départ une bonne viabilité cellulaire. De plus, l'interprétation est parfois difficile, car il existe de nombreuses réactions croisées et les plaques de typage ne montrent pas toujours une bonne discrimination pour la détection des antigènes de classe II. (24)

#### II.4.2. La technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

Un typage HLA peut également être réalisé en faisant appel aux différentes techniques de biologie moléculaire, basées sur la réaction de polymérisation en chaîne PCR-SSO ou PCR-SSP, qui offrent une meilleure résolution. Il s'agit ici de méthodes de génotypage du système HLA. La molécule HLA DQ2 est codée par les allèles DRA1\*05-DQB1\*02 et la molécule HLA DQ8 par les allèles DRA1\*03-DQB1\*0302. C'est l'expression de ces allèles qui va être recherchée en biologie moléculaire.

##### ✓ Le typage SSO (Sequence Specific Oligonucleotide)

A partir de l'ADN du patient extrait du culot cellulaire on isole un brin d'ADN unique qui va servir de matrice. Puis on va amplifier l'expression de ce brin d'ADN en synthétisant un brin d'ADN complémentaire en grand nombre.

Chaque réaction met en œuvre deux amorces oligonucléotidiques, dont les extrémités 3-prime pointent l'une vers l'autre. Les amorces définissent alors, en la bornant, la séquence HLA à amplifier. La polymérisation se fait de l'extrémité 5-prime vers l'extrémité 3-prime par une ADN polymérase qui ajoute successivement des désoxyribonucléotides présents dans le mélange en large excès. Chaque base ajoutée est complémentaire de la base correspondante du brin matrice.

Cette technique permet ainsi d'amplifier la séquence d'ADN codant pour le système HLA du patient pour pouvoir ensuite la détecter au cytomètre en flux.

##### ✓ Le typage SSP (Sequence-specific primer)

Après centrifugation du tube de sang total, on recueille la suspension leucocytaire. [Figure 16] Ces cellules seront lysées pour extraire l'ADN du patient qui sera ensuite déposé sur une plaque spécifique pour HLA DQ pour l'amplification des différents oligonucléotides. Après amplification on fait migrer le contenu des puits sur un gel d'agarose et on visualise sous lecture UV quels allèles HLA sont exprimés chez ce patient.

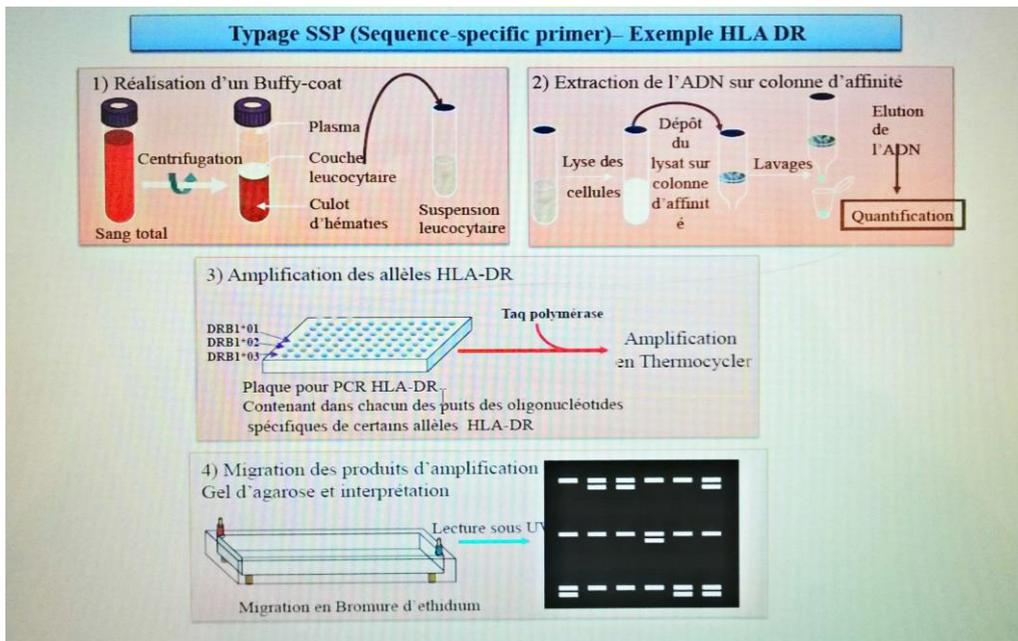


Figure 16 : Principe de la technique de typage SSP

## II.5. Examens complémentaires

Une fois le diagnostic de maladie cœliaque posé, un certain nombre d'examens complémentaires sont réalisés pour compléter l'exploration du syndrome de malabsorption et dépister d'éventuelles complications : hémogramme, dosage du fer sérique, des folates, de la vitamine B12, des facteurs de la coagulation, calcémie et magnésémie, tests hépatiques pour rechercher une hépatopathie associée.

En revanche, les tests d'absorption (D-xylose, dosage des graisses fécales), le transit du grêle, la coloscopie ou la tomodensitométrie sont rarement nécessaires. Cependant tout patient atteint de maladie cœliaque devrait bénéficier de la recherche d'une ostéopénie par la réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse.

## II.6. Critères du diagnostic

### II.6.1. Diagnostic chez l'adulte

Chez l'adulte, dans un contexte clinique et biologique évocateur, le médecin demandera en 1<sup>ère</sup> intention le dosage des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque (IgA anti-transglutaminase et IgA totales). Si cette recherche est positive la confirmation se fera à la suite de biopsies duodénales. Le diagnostic repose sur la présence au niveau des biopsies d'une atrophie villositaire avec hyperlymphocytose intraépithéliale et hyperplasie des cryptes. Le typage HLA n'est pas réalisé de manière courante, il n'est souvent pas nécessaire, le seul critère exigible pour le diagnostic est une image histologique caractéristique.

Le régime sans gluten ne sera entrepris qu'après la confirmation du diagnostic de maladie cœliaque car la suppression du gluten alimentaire sans diagnostic peut brouiller les cartes, car susceptible de négativer les anticorps et de normaliser la biopsie. Le fait que le malade soit amélioré cliniquement par le régime sans gluten n'est en aucun cas un argument pour le diagnostic de la maladie cœliaque car supprimer le gluten conduit à de multiples autres modifications alimentaires, notamment une diminution de la consommation des amidons non digestibles pouvant influencer sur le confort digestif.

Si le régime sans gluten a été entrepris depuis moins de trois mois, les anomalies immunologiques et histologiques sont en général encore présentes et pour avoir un diagnostic de certitude, il faut faire dans les meilleurs délais la recherche d'anticorps et la biopsie duodénale. Sinon, il faut réaliser ces examens après 4 à 8 semaines de réintroduction du gluten.

## **II.6.2. Diagnostic chez l'enfant ou l'adolescent présentant des symptômes suggestifs d'une maladie cœliaque**

### **✓ Dosage des anticorps spécifiques en 1<sup>ère</sup> intention :**

Ce dosage comprend les anticorps IgA anti TG2 complété d'un dosage pondéral des IgA. Si l'enfant présente un taux d'IgA < 0,2g/L alors il faudra doser au moins 1 IgG spécifique de la maladie cœliaque (IgG anti-TG2, IgG anti DGP ou IgG anti EMA).

Le dosage des anticorps anti gliadine déamidée peut être additionné à d'autres tests chez les patients présentant une négativité des autres anticorps spécifiques mais une forte présomption clinique de maladie cœliaque en particulier chez les moins de 2 ans.

Si les IgA spécifiques de la maladie cœliaque sont négatifs et que le patient ne présente pas de déficit en IgA. Il ne s'agit pas de la maladie cœliaque. D'autres investigations dans ce sens ne sont pas recommandées.

Si les enfants ou les adolescents présentent une positivité pour ces anticorps ils doivent être vus en consultation par un gastro-entérologue pour confirmer ou exclure le diagnostic. Le régime sans gluten ne doit être débuté qu'après le diagnostic final posé.

### **✓ Le typage HLA en 2<sup>ème</sup> intention :**

Il s'agit d'un outil très utilisé pour exclure une maladie cœliaque s'il y a absence des haplotypes DQ2 et/ou DQ8. Le phénotypage HLA doit être mené chez les patients pour qui le diagnostic de maladie cœliaque est incertain par exemple chez les patients qui ont des anticorps spécifiques négatifs mais des modifications histologiques de l'intestin proximal sur des échantillons de biopsies. Ce typage HLA est mené conjointement au dosage des anticorps anti-EMA.

### **✓ Analyse histologique de biopsies duodénales en 3<sup>ème</sup> intention :**

Si un enfant possède des signes cliniques évidents de la maladie cœliaque, des taux d'anticorps anti-TG2 > 10 fois la normale, une positivité des anticorps anti-EMA et que les résultats du typage HLA montrent la présence des haplotypes HLA DQ2 ou DQ8 il n'est alors pas nécessaire de réaliser une biopsie intestinale pour poser le diagnostic. Mais si l'enfant possède un taux d'anticorps anti-TG2 inférieur à 10 fois la normale alors la biopsie sera nécessaire.

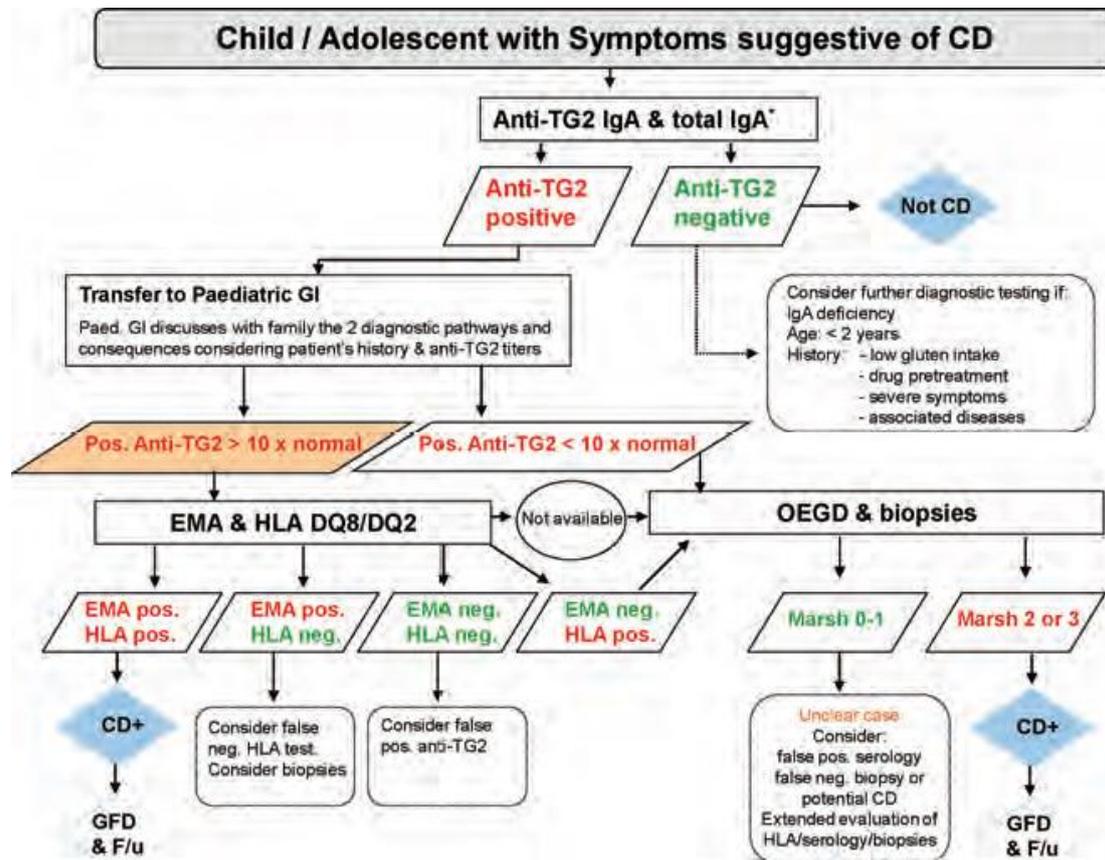


Figure 17 : Approche diagnostique de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent. (1)

### II.6.3. Diagnostic chez l'enfant ou l'adolescent asymptomatique avec des prédispositions génétiques

Un typage HLA doit être proposé en 1<sup>ère</sup> intention. L'absence des haplotypes DQ2 ou DQ8 rend le diagnostic de maladie cœliaque improbable, aucune investigation en plus n'est nécessaire. Si le patient est DQ2 ou DQ8 alors un dosage des IgA anti-TG2 et des IgA totales doit être réalisé chez les enfants de plus de 2 ans. Si les anticorps sont négatifs des tests sérologiques répétés sont recommandés car les individus avec des prédispositions génétiques pour le développement d'une maladie cœliaque peuvent avoir des fluctuations des taux d'anticorps particulièrement avec les anticorps anti-TG2 et anti-DGP. C'est pourquoi chez ces patients sans signe clinique et avec des taux d'anticorps variables, la biopsie duodénale doit toujours être réalisée et à une place primordiale dans le diagnostic.

Pour éviter la réalisation de biopsies chez les individus avec des taux bas d'anticorps anti-TG2 < 3 fois la normale, il est recommandé de doser l'anticorps anti-EMA qui a une meilleure spécificité. S'il est positif alors la réalisation de biopsies est indiquée sinon il faudra répéter les tests sérologiques tous les 3 à 6 mois.

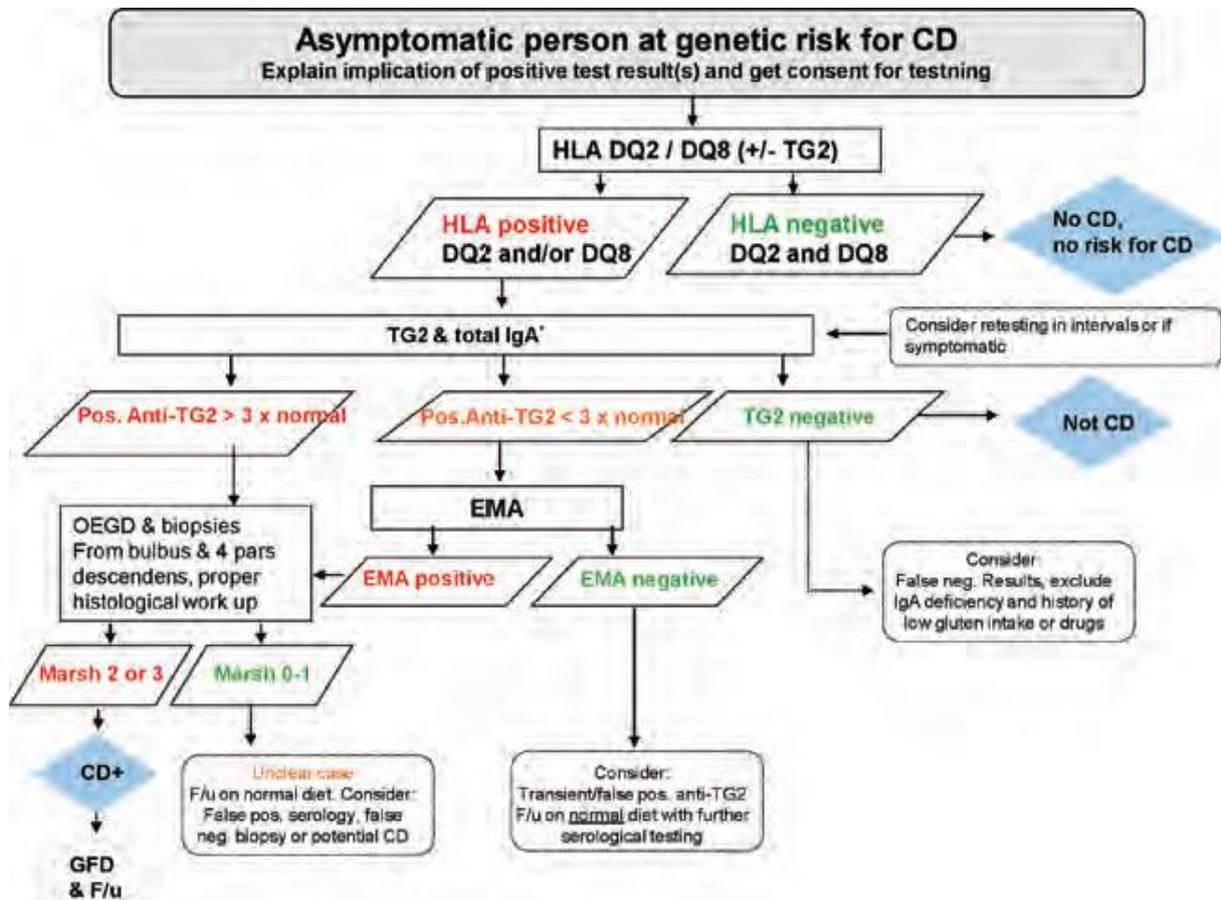


Figure 18 : Approche diagnostique des personnes présentant des prédispositions génétiques à la maladie cœliaque. (1)

#### II.6.4. Les rares cas de diagnostic sans biopsie intestinale

Chez les enfants et les adolescents présentant des symptômes très évocateurs de la maladie cœliaque et des taux d'anticorps anti-Tg2 supérieur à 10 fois la normale la biopsie intestinale n'est pas nécessaire car la probabilité de la présence d'une atrophie villositaire de stade Marsh 3 est forte. Dans ce cas le gastro-entérologue ou le pédiatre discutera avec les parents ou avec l'enfant selon son âge de la réalisation d'autres tests de laboratoire comme le dosage des anticorps anti-EMA et la réalisation du typage HLA pour établir un diagnostic de certitude sans recours aux biopsies.

La recherche des anticorps anti EMA ne se fait pas en même temps que celle des anticorps anti Tg2 car il est nécessaire d'avoir un échantillon sanguin différent pour éviter les faux positifs.

#### II.6.5. Dépistage

Actuellement le dépistage doit porter sur des groupes à risques, tels que les patients souffrant de symptômes digestifs minimes ou ayant des manifestations extra-intestinales. Il semble également utile de le proposer aux sujets asymptomatiques à haut risques : enfants des sujets atteints, fratrie, patients atteints de maladie auto-immune ou d'ostéoporose inexplicquée, chez lesquels un dépistage et un régime sans gluten permettraient de prévenir ou corriger les complications.

## **II.7. Les diagnostics difficiles**

Malgré la qualité et la spécificité des examens disponibles, il n'est pas rare de se trouver confronté à des situations de diagnostic difficile ou incertain. Or les contraintes imposées par le régime et son caractère définitif font qu'il est indispensable de poser le diagnostic avec certitude.

### **II.7.1. La recherche des anticorps est négative**

Il faut dans ce cas vérifier l'absence de déficit en IgA par un dosage pondéral des immunoglobulines. En dehors du déficit en IgA, l'absence d'anticorps ne doit pas remettre en question le diagnostic si la suspicion clinique est forte, car une authentique maladie cœliaque peut être séronégative, dans une proportion évaluée de 5 à 12%. (6) Le diagnostic repose alors sur la seule histologie duodénale.

### **II.7.2. La biopsie ne montre pas d'atrophie villositaire**

C'est une éventualité rare mais possible. Il faut alors chercher une localisation plus distale de l'atrophie, soit grâce à la vidéo capsule, soit en réalisant une jéjunoscopie avec biopsies étagées. Si cette enquête est négative, mais la suspicion clinique toujours forte et les anticorps positifs, on peut poser le diagnostic d'attente d'entéropathie sensitive au gluten. Ces malades bénéficieront du régime sans gluten qui fait régresser leurs symptômes digestifs et prévient le développement d'une atrophie villositaire.

Enfin il faut noter qu'une biopsie strictement normale (stade Marsh 0) n'élimine pas définitivement le diagnostic car dans une maladie cœliaque authentique, la muqueuse duodénale peut se normaliser malgré la poursuite du gluten.

### **II.7.3. Doutes sur le diagnostic initial de maladie cœliaque**

Il pourra être proposé un test de provocation au gluten. Ce test consiste à réintroduire du gluten quotidiennement. Il n'est nécessaire que dans quelques cas de doutes à propos du diagnostic de maladie cœliaque malgré le typage HLA et la réalisation de biopsies intestinales précédemment à cause d'images souvent atypiques. Il est réalisé sous supervision médicale de préférence par un gastro-entérologue. Le test de provocation ne doit pas être réalisé chez les enfants de moins de 5 ans et durant la puberté en raison d'une croissance importante durant cette période.

L'apport quotidien de gluten durant la réalisation de ce test est approximativement de 15g par jour. Les IgA anti-TG2 ou les IgG en cas de déficit en IgA doivent être mesurés durant la période de réintroduction. S'ils deviennent positifs et que des symptômes et une histologie typique de la maladie cœliaque est observée alors le diagnostic peut être confirmé définitivement.

Si ces anticorps restent négatifs ou s'ils n'y a pas de symptômes, le challenge sera répété 2 an plus tard en continuant un régime normal.

### III. Le gluten

#### III.1. Classification

Les graines de céréales sont constituées d'un sucre, l'amidon, et d'un mélange complexe de protéines dans lequel on trouve le gluten. Ces protéines ont été classifiées par Osborne en 1907 en quatre groupes [Figure 19] : albumine, globuline, gluténine et prolamine en fonction de leur solubilité. (25)

Les albumines sont solubles dans l'eau, les globulines sont solubles dans les solutions salines, les gluténines sont solubles dans des solutions acides ou basiques et les prolamines sont solubles dans l'éthanol.

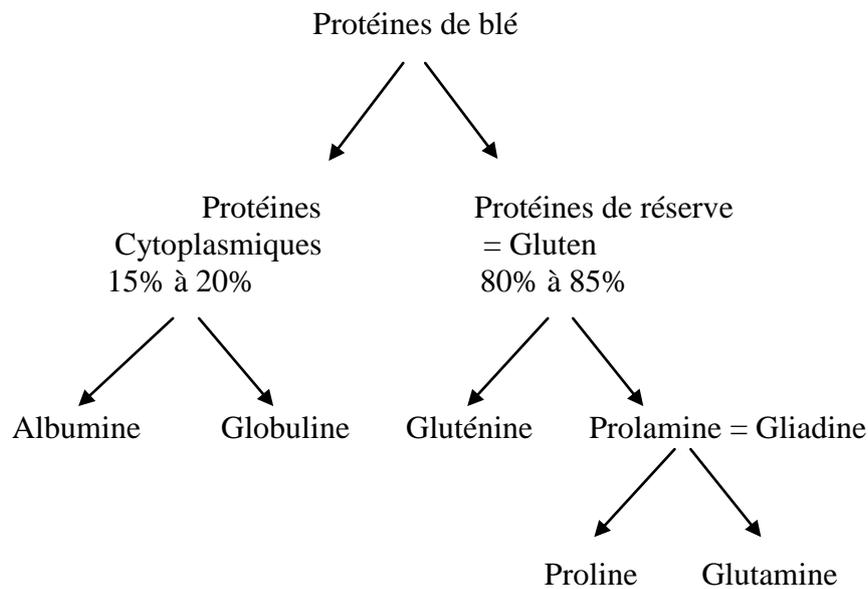


Figure 19 : Les différentes protéines du blé. (25)

## III.2. Localisation et composition du gluten

### III.2.1. Localisation du gluten dans le grain de blé

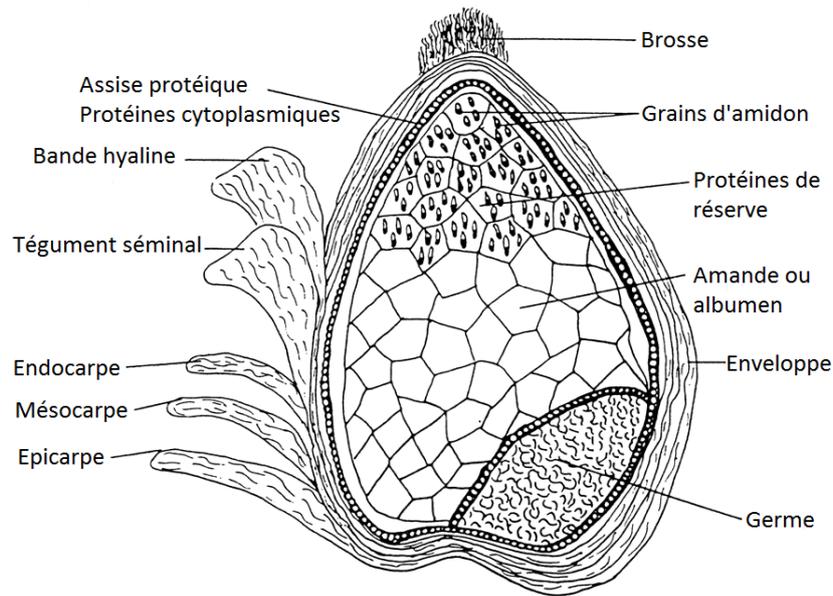


Figure 20 : Composition du grain de blé.

L'amande est une partie blanchâtre et farineuse, c'est elle qui donnera la farine de blé après extraction. Elle est composée de cellules renfermant des granules d'amidon entourées par le gluten.

### III.2.2. Le gluten : définition et composition

Le gluten est défini comme une matière cohésive viscoélastique qui ne se forme qu'après hydratation de la farine. [Figure 21] Il s'agit d'un complexe protéique constitué de 2 familles de protéines de réserve du grain : la famille des prolamines (gliadine) et la famille des gluténines. (14) Et c'est lors du contact avec l'eau que les gluténines et les gliadines s'associent pour former un complexe protéique insoluble que l'on appelle le gluten.

Les gluténines ne sont pas toxiques pour les malades cœliaques.

La fraction toxique du gluten est représentée par la famille des prolamines caractérisées par une forte teneur en glutamine (37 à 56%) et en proline (15 à 30%). (13)

Ces protéines ne possèdent pas de propriétés biologiques connues, elles servent de réserve d'azote, de carbone et de soufre pour la plantule au moment de la germination. Ce sont des molécules qui présentent un polymorphisme génétique important, il y aura donc autant de gliadines que de variétés de céréales. (25)

La fraction toxique du gluten porte un nom différent selon la céréale dont elle est extraite. [Tableau 7]

Tableau 7 : Appellations du gluten en fonction des céréales (26)

Céréales	Gluten/Prolamine
Blé	$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ et $\omega$ Gliadine <sup>1</sup>
Seigle	Sécaline
Orge	Hordéine
Avoine	Avénine

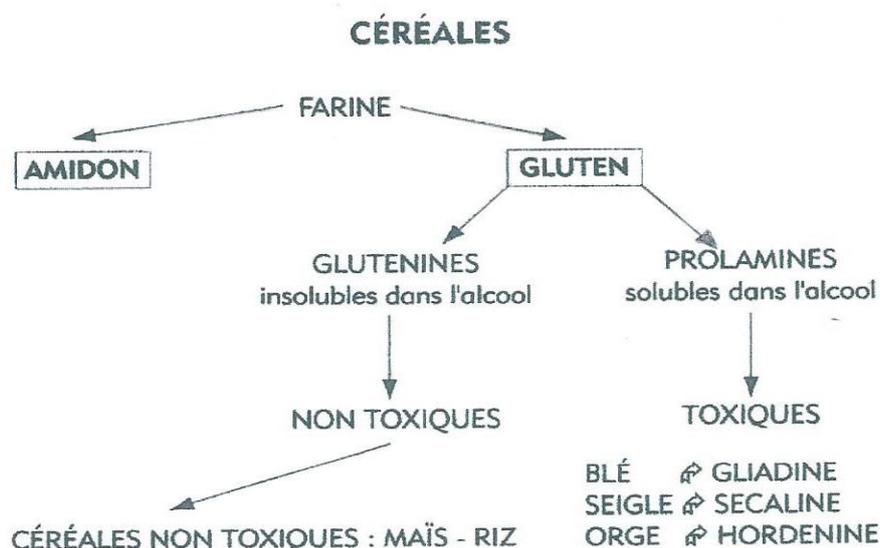


Figure 21 : Composition du gluten. (27)

Le gluten est une protéine riche en acides aminés proline et glutamine qui le rendent résistant aux enzymes digestives.

En prenant l'exemple du blé : Le gluten, qui représente environ 80% de ses protéines, est formé de protéines monomériques, les gliadines (30 à 50 kDa), associées par des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes, et de protéines polymériques, les gluténines. Les gluténines sont constituées de sous-unités de faible (30 à 50 kDa) et haut poids moléculaire (65 à 90 kDa) dont l'aptitude à s'associer par des liaisons disulfures est l'un des principaux facteurs du caractère panifiable du blé. (26)

### III.3. Teneur, propriétés et applications

#### III.3.1. Teneur

La teneur en gluten dans le grain de blé, mais aussi ses propriétés, varient légèrement en fonction de la variété, des conditions de culture et des conditions climatiques.

Ainsi les blés tendres permettent d'obtenir une farine contenant environ 10 à 12 % de protéines. (28) Il s'agit de la catégorie de blé la plus cultivée en France servant à la fabrication du pain et des pâtisseries. La farine de blé tendre est également appelée farine de froment.

Les blés durs, eux, contiennent plus de protéines : 12 à 14 %, ils ne sont cultivés qu'en Provence car ce blé a besoin d'un climat chaud et sec pour pousser. Ils servent à la fabrication des pâtes et de la semoule.

La teneur en gluten peut évoluer d'année en année mais pas significativement elle est environ de 7,5 à 8 %. (29)

<sup>1</sup> Il existe différents peptides de gluten de blé séparés en fonction de leur migration à l'électrophorèse

### III.3.2. Propriétés et applications

Le gluten a une très grande importance dans le processus de panification : ses molécules forment un réseau continu élastique, extensible et imperméable aux gaz, qui va retenir les bulles de dioxyde de carbone issues de la dégradation des sucres par les levures. C'est ce phénomène qui provoque la levée de la pâte et l'aération de la mie. On appelle farines panifiables les farines qui, comme celle du blé, contiennent suffisamment de gluten pour que la pâte lève.

Les gluténines et les gliadines, les deux composantes protéiques majeures du gluten, interagissent en présence d'eau et sont à l'origine de la propriété de viscoélasticité. Les gluténines, de plus haut poids moléculaire, contribuent à l'élasticité tandis que les gliadines, de poids moléculaire plus faible, participent à l'extensibilité.

L'hydrolyse du gluten entraîne des modifications rhéologiques des pâtes, la solubilisation des protéines, le développement de propriétés de stabilisation de mousses ainsi que des propriétés émulsifiantes.

Ingrédient de prédilection de l'industrie alimentaire, le gluten sert à lier, émulsionner et stabiliser l'eau dans les plats cuisinés, les produits de panification, les aliments diététiques et de régime ou les préparations à base de viande. Il est donc devenu un additif alimentaire très répandu.

Il est également employé dans les produits d'enrobage (médicaments, bonbons...) et dans l'industrie cosmétique.

Tableau 8 : Les applications du gluten (29)

Forme	Applications alimentaires	Applications non alimentaires
Gluten « natif » ou « vital »	Additif en panification Ingrédient liant	Matériaux (biofilms)
Gluten dénaturé	Alimentation animale	
Gluten hydrolysé	Additif alimentaire : émulsifiant, épaississant	Cosmétiques

- Le gluten vital de blé est le nom donné au gluten séché afin d'assurer sa conservation. Il présente une propriété de grande viscoélasticité à l'état hydraté.

- Le gluten dénaturé présente une propriété viscoélastique réduite à l'état hydraté en raison de la dénaturation subie.

En France le gluten de blé est utilisé essentiellement par 2 grands secteurs : la meunerie/boulangerie/pâtisserie et l'alimentation animale.

#### En alimentation humaine :

Le gluten est indispensable à la fabrication du pain. C'est le gluten de blé qui permet au pain de gonfler. Le gluten donne à la pâte son moelleux et son élasticité.

La farine contient normalement 10 à 12% de protéines; si elle n'en contient pas assez, le pain n'a pas assez de volume et sa mie est irrégulière.

Le gluten est également utilisé pour améliorer la résistance des pâtes feuilletées et surgelées. Il assure une bonne tenue aux chapelures, ou encore la cohésion des préparations à base de viande ou de certaines charcuteries.

Lors de la formation d'une pâte boulangère, le gluten permet la formation d'un réseau tridimensionnel au cours du pétrissage. Cela permet d'une part de constituer une matrice englobant les grains d'amidon et les autres constituants de la pâte, et d'autre part de retenir les gaz se dégageant lors de la fermentation (CO<sub>2</sub>) et durant la cuisson (vapeur d'eau). Durant la cuisson, le réseau de gluten subit une dernière dilatation et la coagulation de ses protéines stabilise la structure du produit fini : cela participe à la texture finale du pain.

#### En alimentation animale :

Le gluten de blé est utilisé pour ses propriétés nutritionnelles et son excellente digestibilité, notamment pour les jeunes animaux.

En aquaculture par exemple, ces protéines végétales représentent de véritables alternatives aux protéines animales.

Le gluten agit également comme liant, pour la cohésion qu'il confère aux aliments aquacoles ou aux aliments destinés aux animaux de compagnie.

### *III.4. Extraction du gluten des céréales*

Le métier de l'amidonnier consiste à extraire les constituants des céréales : l'amidon, les protéines (le gluten), les fibres et les lipides (huile de germe). Les procédés d'extraction font intervenir différentes étapes de séparation physique des constituants : broyage, tamisage, centrifugation...

Prenons l'exemple du blé : il est d'abord transformé en farine dans un moulin. La farine ainsi obtenue est ensuite mélangée à de l'eau avant séparation des constituants : le gluten est la fraction protéique insoluble du blé, séparé de la farine par voie humide. Ce gluten humide est ensuite essoré par centrifugation puis séché à une température inférieure à 70°C, pour ne pas détériorer les propriétés fonctionnelles des protéines.

On parle alors de « gluten vital de blé ». Lorsqu'il est réhydraté, le gluten vital de blé retrouve toutes ses propriétés fonctionnelles.

### *III.5. Les sources de gluten*

Le blé (c'est-à-dire toutes les espèces de *Triticum* telles que le blé tendre, le blé dur, l'épeautre ou le kamut), le seigle et l'orge sont des céréales contenant naturellement du gluten, ou plus exactement les protéines qui vont constituer le gluten : le gluten se constitue en effet grâce à l'hydratation et au pétrissage des protéines. L'avoine contient du gluten en moindre quantité.

La controverse de l'avoine : l'avoine est la céréale la plus proche de la famille des *Triticées* comprenant le blé, le seigle et l'orge d'où l'idée qu'elle contiendrait du gluten. Mais il fut montré que le blé, l'orge et quelques fois le seigle sont des contaminants courants de l'avoine dans l'industrie. A cause de cette contamination l'avoine serait donc à éviter pour les cœliaques.

Une étude réalisée en 2008 montre que sur 134 variétés d'avoine 109 sont contaminées par du blé, du seigle et de l'orge et contiennent par conséquent un taux élevé de gluten. (30)

Cependant le gluten n'est pas contenu exclusivement dans les céréales, on le trouve aussi dans beaucoup d'autres produits alimentaires ou non. On peut donc trouver du gluten dans :

- Les médicaments
- Les composés vitaminiques

- Les baumes et le rouge à lèvres
- Le dentifrice et les bains de bouche
- Les mélanges d'épices
- Les produits industriels : plats préparés, produits surgelés
- Les produits allégés
- Les crèmes glacées
- Le chocolat
- Les fruits en tranches
- Les mélanges de thés et tisanes
- Les produits contenant du malt
- Les additifs alimentaires
- Les arômes
- Les colorants

### *III.6. Evolution de la consommation de gluten*

Selon le Codex alimentarius, pour les produits à base de protéines de blé, la teneur en protéine brute est un facteur de qualité et de nutrition et doit être :

- dans le cas du gluten vital de blé et du gluten dénaturé de 80% ou plus
- dans le cas des protéines solubilisées de 60% ou plus

Par rapport au poids de matière sèche. (31)

Les agriculteurs ne cultivent plus aujourd'hui que des blés transformés par l'industrie agro-alimentaire possédant un taux suffisant de gluten conférant une meilleure extensibilité de la pâte et donc un meilleur rendement à la production. Les blés anciens, qui contiennent moins de gluten, sont aujourd'hui décrétés non panifiables par l'industrie, ceci parce que la pâte est moins extensible, plus dure à travailler donc engendre une perte de matière et de temps. Ils ne sont donc plus cultivés. C'est la raison pour laquelle la teneur en gluten dans le blé a été multipliée par 3 en 50 ans. (29)

## IV. Mécanisme immunologique de l'intolérance au gluten

### IV.1. Rappel sur le système immunitaire intestinal

La muqueuse intestinale représente la principale porte d'entrée des pathogènes cela nécessite donc une réponse immune rapide et efficace. Le système immunitaire intestinal est un système complexe car il doit faire la distinction entre des antigènes commensaux (antigènes alimentaires, flore bactérienne) et des antigènes pathogènes (bactériens, viraux, parasitaires). La réponse immunitaire intestinale génère, contre certains antigènes, une tolérance locale et systémique.

#### IV.1.1. Premier niveau de défense : les barrières naturelles

La première ligne de défense est formée par les barrières naturelles que sont la peau et les muqueuses. Outre l'obstacle qu'elles représentent, plusieurs autres phénomènes physiques et chimiques concourent à éliminer les antigènes étrangers :

- Le mucus qui est séparé en 2 couches et recouvre la muqueuse digestive,
- La grande capacité de renouvellement de l'épithélium intestinal en 2 à 5 jours,
- Le pH acide,
- La formation de jonctions serrées intercellulaires, il s'agit de protéines transmembranaires qui permettent l'adhérence des cellules entre elles et empêchent le passage des micro-organismes,
- La formation de glycocalyx à partir de l'attachement de nombreuses mucines au niveau de la face apicale des cellules épithéliales, barrière semi-permanente diminuant l'accessibilité aux cellules épithéliales,
- La synthèse de peptides antimicrobiens comme les défensines qui ont la propriété de lyser les membranes bactériennes d'où un rôle dans la densité de la flore intestinale,
- Le péristaltisme qui diminue l'adhérence et évacue les pathogènes hors de l'intestin,
- Les cellules épithéliales avec l'expression de récepteurs de l'immunité innée : les PRR<sup>1</sup> dont les TLR<sup>2</sup> et les récepteurs NOD<sup>3</sup> 1 et NOD 2.

Dans la majorité des cas, ces barrières ainsi que la flore bactérienne saprophyte empêchent les agents pathogènes de pénétrer. Interviennent également à ce niveau les immunoglobulines A sécrétatoires.

---

<sup>1</sup> Pattern Recognizing Receptor

<sup>2</sup> Toll Like Receptor

<sup>3</sup> Nucleotide-binding oligomerisation domain

### IV.1.2. Deuxième niveau de défense : la réponse adaptative intestinale

On désigne sous le nom de GALT : Gut-associated lymphoid tissue, le système lymphoïde associé à l'intestin qui est composé : [Figure 22]

- de lymphocytes diffus éparpillés à travers l'épithélium et la lamina propria
- de sites organisés tels que les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques drainants et les follicules lymphoïdes individuels.

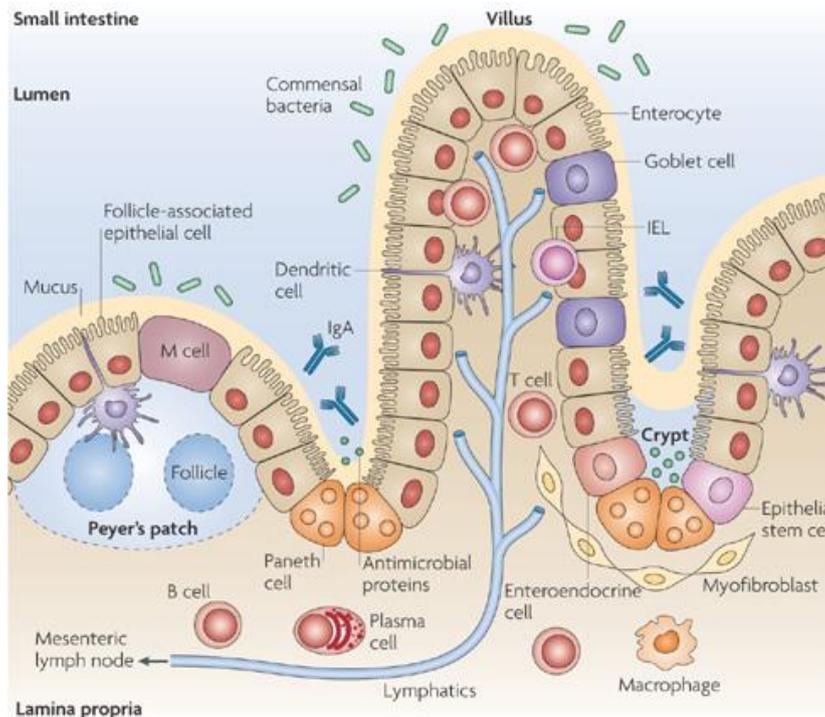


Figure 22 : Le système immunitaire intestinal. (32)

Les plaques de Peyer sont constituées en surface de cellules épithéliales intestinales mais également de cellules M qui sont dépourvues de bordure en brosse et forment des replis cytoplasmiques où viennent se loger les lymphocytes T et B, les plasmocytes et les macrophages. Elles se comportent comme un filtre à antigène. Elles sont également composées d'un dôme sous épithélial riche en cellules dendritiques qui captent les antigènes et de follicules lymphoïdes qui sont le siège de la coopération entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T et B qui induisent et orientent la réponse immunitaire.

Les lymphocytes Natural Killer (NK) sont des cellules du système immunitaire inné qui n'éliminent pas directement les agents infectieux. Les cellules tueuses naturelles éliminent les cellules dont la fonction est altérée, comme les cellules tumorales ou les cellules infectées par un virus. Par exemple, elles peuvent reconnaître les cellules n'exprimant plus le CMH de classe I. Cette situation est observée durant une infection virale, certains virus pouvant induire la diminution de l'expression du CMH de classe I pour éviter la reconnaissance par d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes T CD8. Ce sont de grands lymphocytes qui possèdent des granules intra-cytoplasmiques et doués de propriétés cytotoxiques.

### IV.1.3. Description des acteurs de l'immunité adaptative dans la maladie cœliaque

#### ✓ **Captation, manipulation et présentation par les cellules présentatrices d'antigènes**

Les cellules présentatrices d'antigènes sont représentées par les cellules dendritiques qui possèdent de longues dendrites qui agissent comme de longs bras pour capter les antigènes, les monocytes circulants dans le sang, les macrophages tissulaires et les lymphocytes B. Ces cellules ont pour rôle de capter les antigènes, de les apprêter pour ensuite les présenter aux lymphocytes T via les molécules du système HLA.

#### ✓ **Reconnaissance par les lymphocytes B**

Les lymphocytes B sont localisés dans la lamina propria. Ils lient l'antigène par des récepteurs spécifiques que sont les immunoglobulines de surface. Ils se différencient en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines à isotype IgA majoritairement. Chez l'adulte, 80% des plasmocytes intestinaux synthétisent des IgA, 16% des IgM et 5% des IgG.

#### ✓ **Reconnaissance par les lymphocytes T**

Il existe plusieurs types de lymphocytes T :

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> détruisent les cellules infectées. L'antigène CD8 caractéristique de ces lymphocytes se fixe aux molécules HLA de classe I des cellules cibles. On rencontre ces lymphocytes dans l'épithélium intestinal d'où leur nom de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), ils se situent donc à proximité immédiate des antigènes intra-luminaux.

Les lymphocytes T auxiliaires ou TCD4<sup>+</sup> ou T helper sont des intermédiaires de la réponse immunitaire et prolifèrent pour activer en quantité d'autres types de cellules. Ils sont présents en grand nombre dans la lamina propria, dans le sang et les organes lymphoïdes. L'antigène CD4, caractéristique des LT auxiliaires, se fixe aux molécules HLA de classe II.

Les lymphocytes T régulateurs (ou Treg) sont une sous population de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ayant la propriété d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs. Ils sont nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire car ils aident à prévenir l'activation des lymphocytes auto-immuns qui détruisent les cellules de leur propre organisme. Les lymphocytes T régulateurs ont aussi un rôle de suppresseur vis-à-vis des cellules présentatrices d'antigènes.

#### ✓ **Les cytokines mises en jeu dans la maladie cœliaque**

Les interférons  $\gamma$  : ils sont sécrétés par les lymphocytes TCD4<sup>+</sup>, TCD8<sup>+</sup> ou NK et ont plusieurs rôles :

- Augmentation de l'activité microbicide des macrophages,
- Commutation de classe vers des anticorps opsonisants,
- Développement des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> Th1,
- Augmentation de l'expression des molécules du CMH et stimulation de la réponse immunitaire adaptative.

Le Tumor Necrosis Factor (TNF $\alpha$ ) est une cytokine impliquée dans l'inflammation systémique. Le TNF $\alpha$  est libéré par les leucocytes, l'endothélium et

d'autres tissus généralement en réponse à un dommage. Sa fixation à ses récepteurs peut aboutir à l'apoptose de cellules ou à l'inverse à l'inhibition de l'apoptose ou encore à la nécrose cellulaire.

L'interleukine 12 est une cytokine produite par les cellules dendritiques, les macrophages et certains lymphocytes B. Elle agit en réponse à une stimulation antigénique. L'IL-12 est notamment connue pour ses fonctions dans la différenciation des cellules T naïves en cellules Th1. L'IL-12 permet la stimulation de la production des interférons-gamma (IFN- $\gamma$ ) et du TNF- $\alpha$  par les cellules NK. De plus elle permet de stimuler les activités cytotoxiques des cellules NK et T CD8 $_{+}$ .

## IV.2. Rappel sur la tolérance intestinale

La tolérance intestinale se définit comme le mécanisme physiologique de régulation de la réponse immunitaire conduisant à l'absence de réponse à un antigène. Il s'agit donc d'un état de non-réponse immunitaire, à la fois local et systémique, lors de l'ingestion d'antigènes alimentaires, en particulier protéiques.

La muqueuse intestinale est exposée en permanence, et ce dès la période néonatale, à des quantités très importantes d'antigènes exogènes, d'origine microbienne ou alimentaire.

Les principaux acteurs de la tolérance orale sont les lymphocytes T régulateurs qui sécrètent des cytokines immunosuppressives comme du TGF $\beta$  et de l'IL-10.

Les antigènes alimentaires et les bactéries commensales sont pris en charges par les cellules dendritiques de l'intestin où règne un environnement tolérogène. Elles présentent ensuite l'antigène aux lymphocytes T CD4 $_{+}$  naïfs présents dans la lamina propria ou les plaques de Peyer. Cette présentation se faisant dans un environnement tolérogène les lymphocytes T CD4 $_{+}$  se différencient en lymphocytes T régulateurs naturels et T régulateurs inductibles qui, à leur tour, vont entretenir cet environnement immunosuppresseur en produisant du TGF $\beta$ , de l'IL-10 et de l'IL-35. (Figure 23) Cette immunosuppression est spécifique de l'antigène reconnu par les LTreg. La recirculation des LTreg induits dans les ganglions mésentériques permet la diffusion systémique d'une tolérance acquise par voie digestive.

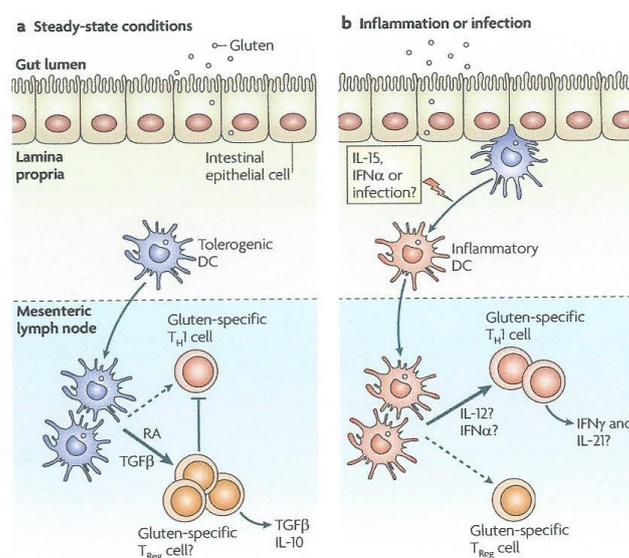


Figure 23 : Conditions normales et rupture de tolérance immunitaire. (33)

<sup>1</sup> Transforming Growth Factor

### **IV.3. Rappel sur le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)**

Le système HLA (« human leukocyte antigen ») est formé d'une série de gènes étroitement liés qui codent pour des glycoprotéines transmembranaires (molécules HLA) de la famille des immunoglobulines impliquées historiquement dans le rejet de greffe, d'où son nom de « complexe majeur d'histocompatibilité ». En réalité, le rôle physiologique de ce système est la présentation des antigènes au système de reconnaissance spécifique des lymphocytes T. Ainsi il est capable de reconnaître et d'éliminer sélectivement des micro-organismes spécifiques ou des molécules antigéniques.

#### **IV.3.1. Le CMH de classe I**

Il est codé principalement par les gènes HLA-A, -B et -C. (15) Les molécules de CMH de classe I sont exprimées à la surface de pratiquement toutes les cellules du corps humain sauf les érythrocytes et les cellules du système nerveux central. Elles jouent un rôle dans la maladie cœliaque par leur présence sur les entérocytes. Sa fonction est de présenter un antigène endogène aux lymphocytes T CD8+.

#### **IV.3.2. Le CMH de classe II**

Plus complexe il est constitué d'un ensemble de famille de gènes HLA-DR, -DQ et -DP. L'ensemble de ces gènes est classiquement transmis « en bloc » à la descendance. Chaque parent possède, sur chaque chromosome 6, une combinaison fixe d'allèles définissant un haplotype. Le CMH de classe II est exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigène c'est-à-dire les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B. Sa fonction est de présenter l'antigène aux lymphocytes T CD4+, dans les organes lymphoïdes secondaires, ce qui les active et oriente la réponse immunitaire vers une réponse adaptative.

Dans ce cadre il s'agit d'un antigène exogène, le gluten, qui est capté par la cellule présentatrice d'antigène, le prépare et le charge sur une molécule de CMH de classe II pour le présenter au LT CD4+.

La reconnaissance d'un antigène dans un contexte inflammatoire induit une rupture de tolérance et la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.

### **IV.4. Physiopathologie**

#### **IV.4.1. Les facteurs déclenchant de la maladie cœliaque**

##### **IV.4.1.1. Prédispositions génétiques**

La maladie cœliaque survient chez des patients génétiquement prédisposés exprimant une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 (allèles DRA1\*05-DQB1\*02) ou DQ8 (allèles DRA1\*03-DQB1\*0302). Ces molécules sont exprimées sur les cellules présentatrices d'antigènes principalement les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B.

Etre porteur de ce système HLA particulier est une condition nécessaire mais non suffisante pour développer une maladie cœliaque. En effet tous les porteurs des molécules HLA DQ2 ou DQ8 ne développeront pas la maladie cœliaque. Cette susceptibilité génétique n'explique donc pas à elle seule la maladie, puisque cette molécule est aussi présente chez 20 à 30 % des sujets sains et que les jumeaux monozygotes ne sont concordants pour la MC que dans 70 % des cas. (7)

On a également démontré que de multiples autres gènes étaient impliqués, notamment des gènes associés à la production de protéines intervenant dans le contrôle de la perméabilité intestinale, la gliadine pénétrerait au niveau du chorion, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients cœliaques, et des gènes associés ou non au développement du diabète de type 1. (9)

Les raisons pour lesquelles seulement un très faible pourcentage des sujets HLA DQ2 ou DQ8 développent la maladie sont d'une part génétiques et d'autre part, environnementales.

#### **IV.4.1.2. Facteurs environnementaux et comportementaux**

Des facteurs non génétiques interviennent également dans l'évolution de la maladie cœliaque en particulier chez le jeune enfant. L'allaitement maternel et l'âge d'introduction du gluten dans l'alimentation ont un effet sur le développement de la maladie ainsi que le seuil d'exposition au gluten. En effet, l'introduction du gluten avant 3 mois ou après 7 mois est associée à une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque.

Les infections intestinales, notamment à adénovirus et à rotavirus, altèrent la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse à cause de la production de cytokines pro-inflammatoires comme les interférons  $\alpha$  et l'IL-15. Ces cytokines induisent l'expression de molécules de CMH de classe I ce qui augmente la sensibilité à la lyse par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, entraînant ainsi une augmentation de la perméabilité intestinale, de l'expression d'HLA DQ et de la concentration de la transglutaminase tissulaire, favorisant le développement de la maladie cœliaque.

#### **IV.4.2. Passage du gluten depuis le lumen intestinal vers la lamina propria**

Chaque jour, nous ingérons entre 10 à 15 grammes de gluten. (5) Après ingestion le gluten natif arrive dans le lumen intestinal mais sa haute teneur en proline et glutamine le rend résistant à l'action des enzymes gastriques et intestinales. Les peptides toxiques du gluten parviennent donc intacts au contact de la muqueuse intestinale. Ces fragments sont alors absorbés par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la transglutaminase tissulaire dont ils sont des substrats de par leur richesse en glutamine.

Ce passage peut se concevoir de différentes manières :

- par voie transcellulaire c'est-à-dire que les peptides du gluten passent à travers les entérocytes chez les personnes dont la muqueuse est inflammée,
- Par voie paracellulaire lorsque les peptides passent à travers les jonctions serrées des entérocytes,
- Par passage à travers les cellules M du système immunitaire intestinal.

De plus, chez les malades cœliaques on retrouve une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale conséquence de l'inflammation dont les causes seront détaillées par la suite.

#### **IV.4.3. Epitopes reconnus du gluten alimentaire par les cellules immunitaires**

Plus de 15 épitopes différents sont reconnus par les molécules HLA DQ2 ou DQ8. [Figure 24] (34). La fraction toxique du gluten de blé est l' $\alpha$ -gliadine qui est une protéine de la famille des prolamines.

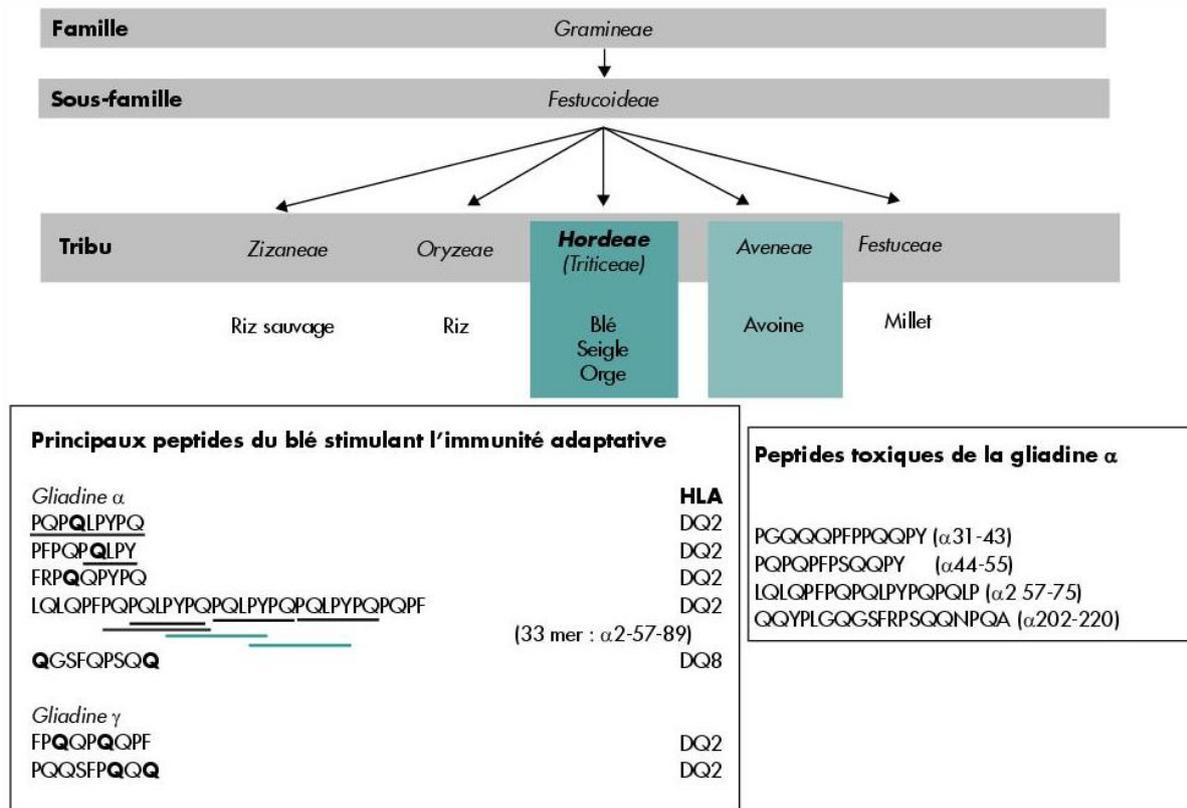


Figure 24 : Principaux épitopes du gluten. (35)

#### IV.4.3.1. Mécanisme d'action de la transglutaminase 2

En fait les peptides du gluten ne sont pas naturellement immunogènes mais le deviennent après attaque enzymatique par la transglutaminase entérocytaire, qui transforme les résidus glutamine chargés positivement en acide glutamique chargé négativement [Figure 25]. La transglutaminase est ubiquitaire, surtout cytoplasmique et un peu exprimée dans le domaine extra-cellulaire. Dans un premier temps le résidu glutamine établit un pont thioester avec une cystéine du site actif de la TG2. Cet intermédiaire de réaction va ensuite réagir avec un groupement amine primaire comme par exemple un résidu lysine avec formation d'un lien covalent. Ce processus est appelé réaction de transamidation [Figure 25a]. Mais l'intermédiaire de réaction peut, alternativement avec le résidu lysine, réagir avec une molécule d'eau en présence de calcium ce qui conduit la glutamine à se transformer en glutamate. Cette réaction est alors appelée réaction de déamidation [Figure 25b]. (34)

Le complexe ainsi généré possède une plus grande affinité avec les molécules HLA DQ2 ou DQ8 des cellules présentatrices d'antigène et stimule de façon répétitive les lymphocytes T CD4 du chorion. L'immunisation ainsi obtenue persiste toute la vie.

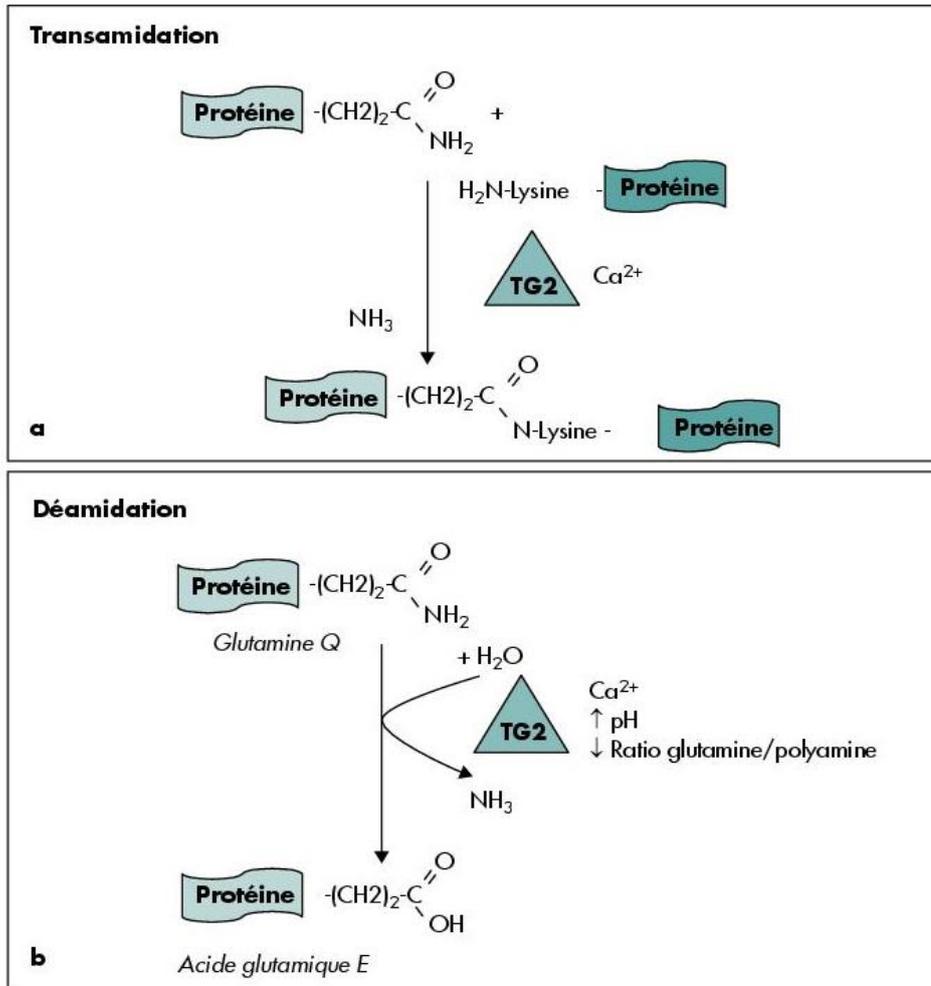


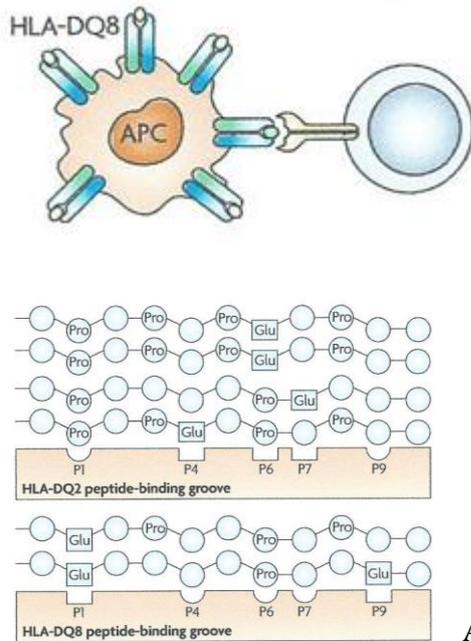
Figure 25 : Réactions de transamidation et de déamidation catalysées par la transglutaminase de type 2. (35)

#### IV.4.3.2. Fixation des peptides du gluten sur les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8

Après action de la transglutaminase de type 2 le gluten déamidé présente de nouvelles charges négatives qui vont interagir préférentiellement au niveau de la poche à peptide des molécules DQ2 et DQ8 qui renferme des acides aminés chargés positivement.

Les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 ont une conformation différente et ne fixent pas les mêmes enchainements d'acides aminés. Ainsi la molécule HLA DQ8 fixe un acide aminé proline dans sa poche P1 tandis que la poche P1 de la molécule HLA DQ2 accueille un acide aminé glutamine. Des différences sont également à noter au niveau des poches P4 et P9 [figure 26].

Les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 ayant une grande affinité pour fixer les acides aminés proline et glutamine constitue la raison pour laquelle les peptides du gluten s'y lient préférentiellement et explique la très forte relation génétique avec la maladie cœliaque.



APC : Cellule Présentatrice d'Antigènes

Figure 26 : Influence de l'haplotype HLA dans la liaison du gluten aux cellules présentatrices d'antigènes. (33)

#### IV.4.4. Réponse immunitaire innée

Le peptide 31-43 de l' $\alpha$ -gliadine entre dans la cellule épithéliale ce qui provoque une altération du transport cellulaire et active le processus de stress. Ce peptide active également la synthèse de l'EGF<sup>1</sup> récepteur, du CMH de classe I et des MAP kinases (mitogen-activated protein) qui sont des protéines impliquées dans la mitose des cellules mais également dans des phénomènes apoptotiques ou encore dans la survie cellulaire. Aucun récepteur spécifique n'a été montré pour ce peptide.

On observe également dans ces conditions une augmentation de la sécrétion d'interleukine 15 par les cellules présentatrices d'antigènes. L'IL-15 régule l'activation cellulaire et la prolifération des lymphocytes Natural Killer. Elle fournit également des signaux de survie qui entretiennent la mémoire des lymphocytes T en l'absence d'antigène. Elle augmente l'expression des protéines MICA codées par les gènes du CMH de classe I qui sont considérées comme un marqueur de stress et établissent une liaison avec la molécule NKG2D des LIE et des lymphocytes NK.

De plus, *in vitro*, l'IL-15 prévient l'apoptose des LIE clonaux anormaux de patients avec une sprue cœliaque réfractaire. Il est donc probable que les effets anti-apoptotiques puissants de l'IL-15 et sa surexpression chronique dans l'épithélium favorisent l'émergence de lymphomes T à partir de LIE anormaux. (7)

D'autres peptides du gluten contribuent à la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$  par les cellules présentatrices d'antigènes. Egalement on observe une augmentation de l'expression du HLA-E. (33) Il s'agit de l'antigène E non classique du CMH de classe I qui est caractérisé par un polymorphisme limité et une faible expression sur les cellules. Les molécules d'HLA-E exprimées à la surface des entérocytes sont reconnues par les lymphocytes Natural Killer qui sont responsable de la lyse cellulaire.

<sup>1</sup> Epidermal Growth Factor : il s'agit du récepteur au facteur de croissance épidermique

Divers peptides du gluten sont responsables d'une augmentation de la perméabilité intestinale par expression du récepteur CXCR3 sur les entérocytes et par la présence d'IgA à la surface qui fixent les peptides du gluten.

Tous ces différents peptides du gluten sont reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes qui vont activer les lymphocytes T ce qui constitue le début de la réponse immunitaire adaptative.

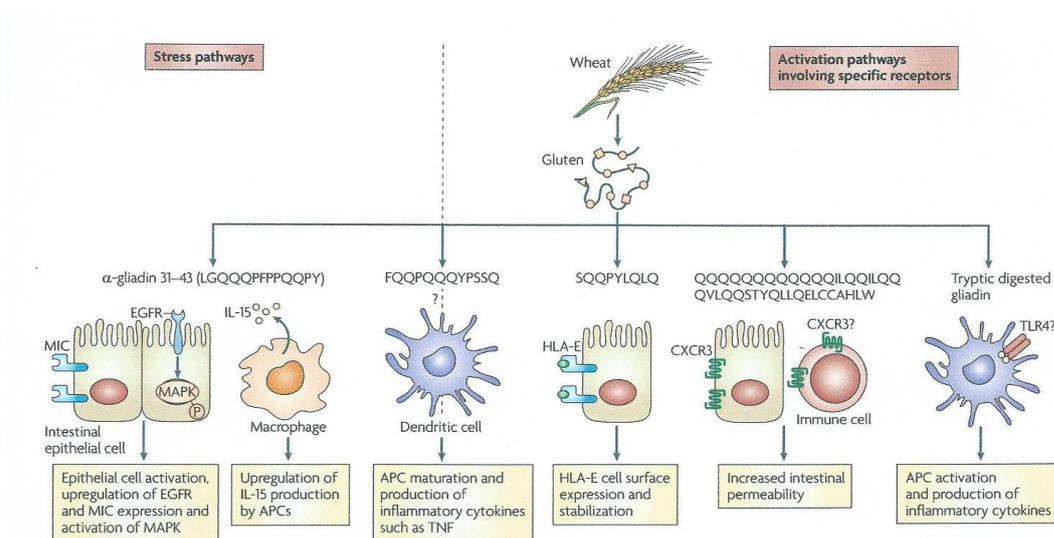


Figure 27 : Les effets du gluten sur les cellules de l'épithélium intestinal et les cellules présentatrices d'antigènes. (33)

#### IV.4.5. Réponse immunitaire adaptative

Arrivé au niveau de la lamina propria le gluten est pris en charge par la transglutaminase de type 2 qui déamide les résidus glutamine. [Figure 28] Le gluten déamidé ainsi que certains peptides de gluten natif avant leur prise en charge par la transglutaminase de type 2, sont reconnus par les cellules dendritiques et se fixent sur les molécules HLA DQ2 ou HLA DQ8, les cellules dendritiques migrent dans les plaques de Peyer ou dans les vaisseaux lymphatiques mésentériques pour présenter les peptides aux lymphocytes T CD4+ qui se différencient en lymphocytes T spécifiques du gluten.

A l'état normal les lymphocytes T régulateurs sécrètent des cytokines immunosuppressives comme le TGFβ et l'IL-10 qui induisent l'absence de réponse aux antigènes oraux donc l'absence d'activation des lymphocytes spécifiques au gluten.

Mais sous des conditions inflammatoires les cellules dendritiques peuvent engager la différenciation des LT par présentation des peptides du gluten.

Les lymphocytes T spécifiques au gluten ainsi activés migrent dans la lamina propria et sécrètent de l'IFN γ et de l'IL 12 qui agissent sur les cellules épithéliales intestinales et augmentent leur expression d'IL 15, d'HLA-E et de CMH de classe I ce qui a pour effet d'activer les lymphocytes intra-épithéliaux qui expriment en plus grande quantité l'immunorécepteur complexe CD94-NKG2C-DAP12 qui, dans les conditions normales ne reconnaît pas de ligands, mais qui dans la maladie cœliaque reconnaît les molécules HLA-E sur les entérocytes ce qui conduit à la voie cytotoxique avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et à la lyse des cellules épithéliales intestinales. C'est ainsi qu'une atrophie villositaire apparaît qui cause la malabsorption caractéristique de cette pathologie. Egalement les cytokines agissent sur les fibroblastes qui vont s'activer et sécréter des métalloprotéinases qui vont déstructurer la matrice extracellulaire et provoquer l'hypertrophie des cryptes.

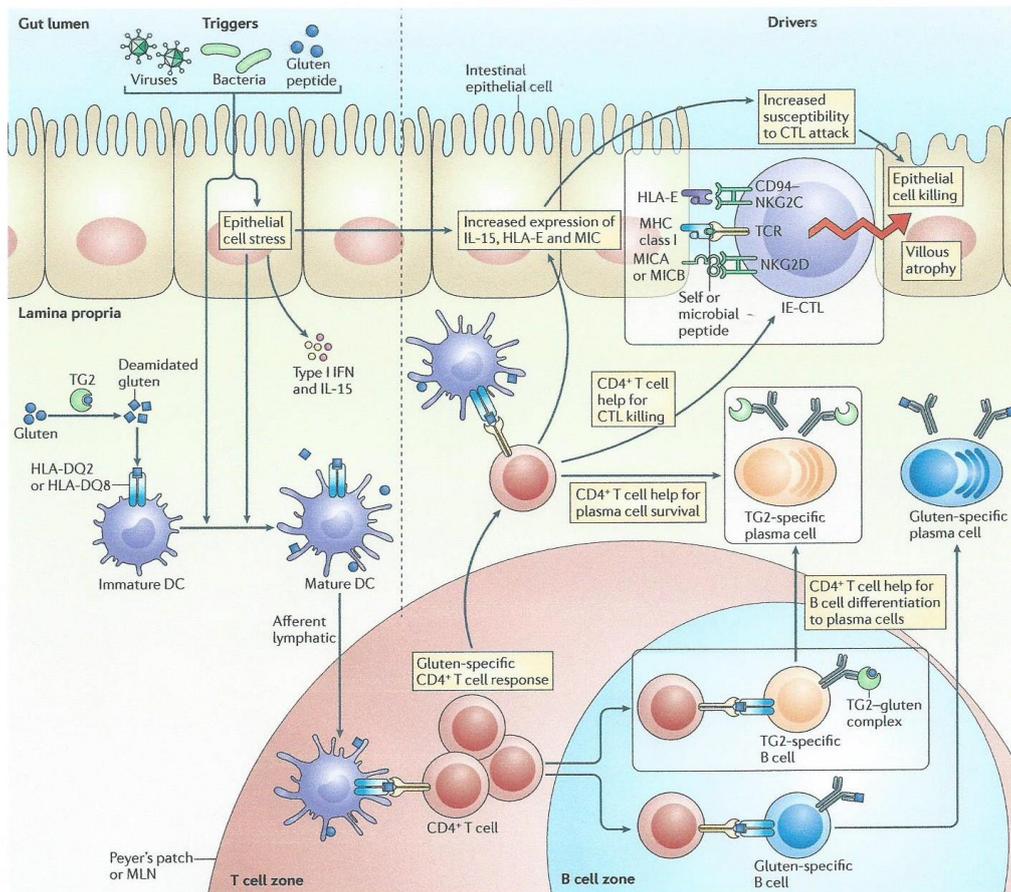


Figure 28 : Physiopathologie de la maladie cœliaque. (36)

#### IV.4.6. Réponse immunitaire humorale

Parallèlement dans les organes lymphoïdes secondaires il y a une coopération lymphocytes T-lymphocytes B qui aboutit à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant d'IgA et d'IgG anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase de type 2.

Ces anticorps se lient à leurs récepteurs sur les cellules présentatrices d'antigènes ou restent libres dans la lumière intestinale ce qui contribue à l'inflammation et aux manifestations extra-intestinales par dépôts de complexes immuns dans les tissus.

Les IgA anti-gliadine migrent à travers l'épithélium et se retrouvent dans la lumière intestinale.

Il a récemment été démontré que les patients ayant une maladie cœliaque sur-expriment le récepteur CD71 à la transferrine à la surface des entérocytes. Son expression est habituelle au pôle basal des entérocytes, mais dans le cadre d'une maladie cœliaque, sous l'effet de l'IL-15 on observe une expression du récepteur CD71 à la transferrine au pôle apical des entérocytes. [Figure 29] Un autre rôle de ce récepteur est de fixer les IgA anti-gliadine ainsi après leur fixation le complexe IgA anti-gliadine/récepteur CD71 est internalisé dans l'entérocyte et se retrouve dans la lamina propria ce qui contribue à l'augmentation de la perméabilité intestinale au gluten. (37)

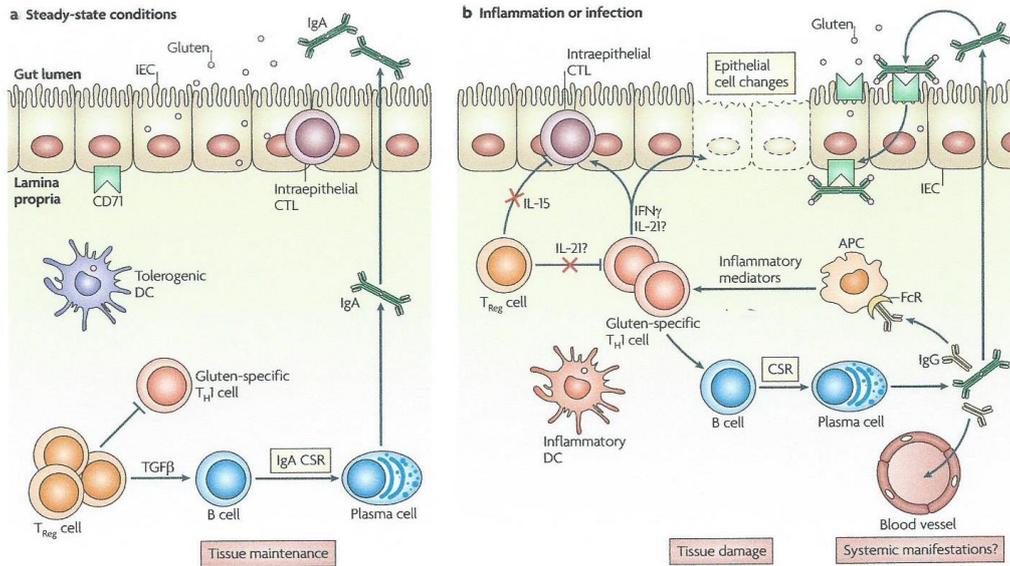


Figure 29 : Rôle des IgA dans la perméabilité intestinale au gluten. (36)

En résumé : Tous les patients présentant une maladie cœliaque partagent l'hétérodimère HLA de classe II DQ2 ou DQ8 et ont un contexte génétique commun.

Les peptides du gluten sont présentés aux cellules de l'immunité par cette molécule HLA de classe II et activent les lymphocytes T-helper 1 (Th1) dans la lamina propria ce qui a pour conséquence le développement d'une inflammation intestinale se traduisant par une hyperplasie des cryptes et une atrophie villositaire.

#### IV.5. Associations avec d'autres maladies auto-immunes

Les mécanismes qui interviennent dans la maladie cœliaque sont aussi mis en jeu dans d'autres pathologies c'est pour cela qu'il y a un grand nombre d'affections associées à cette maladie.

Type of disease	Immune mechanism								
	MHC class II molecules	Auto-antibodies	T <sub>H</sub> 1 type immunity	Post-translational modifications	Type I IFN	IL-15	IL-21	NK cell receptors	Nonclassical MHC class I molecules
Coeliac disease	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Type 1 diabetes	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Orange	Orange
Multiple sclerosis	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Orange	Orange	Orange
Autoimmune thyroiditis	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Orange	Orange	Orange
Systemic lupus erythematosus	Green	Green	Green	Orange	Green	Orange	Green	Orange	Orange
Primary biliary cirrhosis	Green	Green	Green	Orange	Red	Red	Red	Orange	Red
Psoriasis or psoriatic arthritis	Red	Orange	Orange	Orange	Orange	Green	Green	Green	Orange
Inflammatory bowel disease	Green	Green	Green	Orange	Red	Green	Green	Green	Green

Figure 30 : Mécanisme immunologiques communs entre la maladie cœliaque et d'autres pathologies auto-immunes. (36)

## **IV.6. Ne pas confondre intolérance au gluten et allergie au blé**

Aujourd'hui encore beaucoup de personnes font la confusion entre une intolérance et une allergie pourtant l'allergie au blé et la maladie cœliaque sont deux pathologies bien distinctes. En effet, ces deux phénomènes diffèrent d'une part, par leur mécanisme mais aussi, d'autre part, par leur symptomatologie.

L'allergie vraie est une réaction d'hypersensibilité de type 1 impliquant une production d'anticorps à isotype IgE, alors que l'intolérance au gluten implique la production d'anticorps à isotype IgA et IgG mais pas d'IgE. En réalité il s'agit ici d'une dénomination trompeuse puisque l'intolérance se définit comme une réaction de l'organisme survenant après ingestion d'un aliment et ne faisant pas intervenir de mécanismes immuno-allergiques ni toxiques.

### **IV.6.1. Acteurs immunologiques de l'allergie alimentaire**

- Les polynucléaires basophiles du compartiment vasculaire et les mastocytes tissulaires : ces cellules présentent des granulations cytoplasmiques dans lesquelles se trouvent des médiateurs préformés comme l'histamine, la sérotonine et la tryptase et également des médiateurs néoformés comme les prostaglandines et les leucotriènes.
- Les immunoglobulines IgE synthétisées par les plasmocytes : elles se fixent à la surface des polynucléaires basophiles et des mastocytes.

### **IV.6.2. Mécanisme de l'allergie alimentaire**

Lors du tout premier contact entre l'organisme et l'allergène aucune manifestation clinique n'est ressentie. La cellule dendritique va apprêter l'antigène en se déplaçant dans les organes lymphoïdes pour le présenter aux lymphocytes naïfs T et B qui vont se transformer en lymphocytes T et B mémoires. Puis les lymphocytes B vont se différencier en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines à isotype IgE. Ces anticorps IgE dirigés spécifiquement contre un allergène (par exemple le blé) vont se fixer sur les mastocytes tissulaires et les polynucléaires basophiles sanguins. Il s'agit de la phase de sensibilisation.

Lors du second contact avec l'allergène, celui-ci est directement reconnu par les IgE fixées sur les cellules, la réponse est donc plus rapide. Ceci induit le signal pour que la cellule libère le contenu de ses granules. Il s'agit de la phase de dégranulation.

### **IV.6.3. Manifestations cliniques des allergies**

Les manifestations allergiques ne gagnent pas les mêmes organes que l'intolérance seuls les troubles digestifs peuvent être retrouvés dans les deux. Elles sont dues à la libération des médiateurs contenus dans les granules.

- Les réactions gastro-intestinales : douleurs abdominales, nausées et vomissements, diarrhées sont des symptômes classiques mais peu spécifiques puisqu'ils sont également ressentis dans l'intolérance au gluten.
- Les réactions respiratoires : asthme, rhinite ou œdème laryngé qui peut mettre en jeu le pronostic vital.
- Les réactions cutanées : l'angio-œdème et l'urticaire aiguë sont des réactions cutanées fréquentes. La dermatite atopique est un symptôme classique, en particulier chez les enfants.
- Les réactions généralisées : en cas d'allergie grave des réactions anaphylactiques peuvent survenir allant parfois jusqu'au décès.

Tableau 9 : Différences entre allergie au blé et maladie cœliaque		
	Allergie au blé	Intolérance ou maladie cœliaque
Délai d'apparition des symptômes	Immédiat	Retardé
Signes cliniques	Digestifs Respiratoires Cutanés Systémiques	Digestifs
Quantité ingérée	Faible	Elevée
Acteurs immunologiques	IgE	IgG, IgA

#### IV.6.4. Diagnostic de l'allergie

Le diagnostic de l'allergie est beaucoup plus rapide que celui de l'intolérance il peut se faire à l'aide de plusieurs méthodes :

- 1) L'anamnèse : il s'agit d'un interrogatoire du patient pour connaître son histoire clinique, s'il y a un terrain allergique dans la famille, quelles sont les manifestations qu'il ressent et après quels repas elles apparaissent.
- 2) Les tests cutanés ou prick test pour déterminer si le patient a des mastocytes sensibilisés par des IgE.
- 3) Les tests biologiques avec le dosage des IgE spécifiques ou le dosage des marqueurs de la dégranulation comme la tryptase sérique après consommation de l'aliment incriminé. Ici il n'y a pas de production d'IgA et d'IgG donc les tests sérologiques habituellement pratiqués pour la maladie cœliaque seront donc négatifs.
- 4) Test de provocation en milieu hospitalier qui consiste à faire consommer au patient l'allergène pour reproduire les événements rapportés par le patient.

#### IV.6.5. Traitements de l'allergie

Dans le cas d'une allergie aux protéines de blé comme dans le cas d'une intolérance la première ligne du traitement consiste à supprimer l'allergène de l'alimentation. Mais pour l'allergie on dispose en plus d'antihistaminiques pour contrer les effets de l'histamine, de broncho-dilatateurs en cas de symptômes respiratoires et de corticoïdes pour diminuer l'inflammation. L'adrénaline est utilisée en cas d'urgence si un choc anaphylactique se présente.

## V. Traitements de la maladie cœliaque

### V.1. Le régime sans gluten

#### V.1.1. Modalités

Actuellement le traitement de la maladie cœliaque demeure exclusivement diététique et repose sur le régime sans gluten strict.

Ainsi le régime sans gluten nécessite d'exclure de l'alimentation tous les aliments naturels ou industriels, contenant des produits dérivés du blé, du seigle et de l'orge et leur substitution par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de féculé de pomme de terre.

L'avoine n'est pas toxique chez plus de 95% des patients avec une maladie cœliaque, mais il existe un petit sous-groupe (< 5%) pour lequel l'avoine n'est pas sans danger. (16) Même si beaucoup d'études ont conclu que les flocons d'avoine peuvent être consommés par les patients avec une maladie cœliaque en quantité modérée, il existe des craintes concernant la possibilité d'une contamination de l'avoine par du blé et de l'orge pendant le conditionnement or pour être efficace le patient ne doit pas dépasser 50mg de gluten par jour, seuil qui est vite atteint !

Le régime sans gluten doit être complété au départ par une supplémentation vitaminique, en particulier de calcium et de vitamine D, et la correction des autres carences associées.

L'objectif de ce régime est double, d'une part il permet de réduire les symptômes de cette maladie et d'autre part il permettrait de réduire l'incidence des complications carencielles et malignes (lymphomes digestifs). Il est destiné à être suivi à vie.

Les patients cœliaques devront apprendre à lire les étiquettes de tous les produits pour déceler toute trace de gluten et se familiariser avec les dénominations qui l'évoquent. De plus ils devront concevoir un nouveau mode d'alimentation en recherchant de nouvelles céréales parfois peu connues pour diversifier leur alimentation.

---

#### **Tableau 10 : Céréales, amidons et farines non autorisés dans un régime sans gluten (16)**

---

**Avoine, son d'avoine, sirop d'avoine**

**Boulgour**

**Couscous**

**Emmer\***

**Epeautre\***

**Farine à blé dur\***

**Farine complète**

**Farro\***

**Germes de blé, amidon de froment, farine de son\***

**Gluten, farine de gluten**

**Kamut\***

**Malt, extrait de malt, aromate à base de malt, sirop de malt**

**Orge**

**Seigle**

**Semoule (blé dur)\***

**Son**

**Triticale (hybride entre le blé et le seigle)**

**Tout aliment contenant du blé**

---

\* espèces de blé.

---

**Tableau 11 : Céréales, amidons et farines autorisés dans un régime sans gluten (16)**

---

**Amarante**

**Arrow-root (marante) (dictame)**

**Avoine (pur)**

**Farine de noix**

**Fécule de pomme de terre**

**Farine d'haricots**

**Farine de soja**

**Farine de sorgho**

**Farine de teff**

**Farine Montina**

**Mais**

**Millet**

**Pois chiche**

**Quinoa**

**Riz de toutes sortes (riz complet, blanc, doux, sauvage, jasmin, basmati, riz gluant, riz poli, son de riz)**

**Sarrasin**

**Tapioca (manioc)**

---

➤ Il ne faut donc pas consommer :

- du pain, des pizzas, des viennoiseries (brioches, bagels, croissants...) et des pâtisseries (gâteaux, tartes...);
- des pâtes;
- des biscuits;
- la plupart des céréales pour petit-déjeuner et barres de céréales;
- tous les aliments panés, enfarinés ou enrobés de pâte à frire; poissons et viandes panées;
- desserts et sauces liés avec de la farine de blé (béchamel, crème pâtissière, anglaise ou de champignon, sauce soja et tamari...);
- toutes les bières;
- du seitan (aliment végétarien très riche en gluten).

➤ Il est important de savoir que le gluten se dissimule très souvent dans :

- la charcuterie;
- le sucre glace;
- le chocolat;
- les poivres moulus, mélanges d'épices et assaisonnements;
- les sauces : ketchup, mayonnaise, moutarde;
- les plats surgelés;
- les soupes (notamment en conserve ou en sachet),
- les produits allégés;
- les médicaments.

➤ Les ingrédients de substitution :

Les féculents : Les pommes de terre (et leurs dérivés), l'igname, la patate douce, le manioc, le riz et les topinambours.

Les épaississants et les liants sans gluten : Fécule de pomme de terre, amidon de maïs, dictame (arrow-root), tapioca (manioc), crème de riz, agar-agar...

La majorité des aliments produits de façon industrielle contient des ingrédients qui ne sont pas admis dans le cas d'un régime sans gluten il est alors indispensable de faire attention aux étiquettes et de s'aider des listes mises à disposition des patients par leurs nutritionnistes décrivant les aliments admissibles pour leur régime.

## V.1.2. Savoir lire les étiquettes

### V.1.2.1. Réglementation

Même les produits dits « sans gluten » ne sont pas complètement sans gluten. En 1998, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) proposent que les aliments appelés « sans gluten » ne doivent pas contenir plus de 200 ppm de gluten (soit moins de 2mg/100g).

Depuis novembre 2005 les industriels ont l'obligation de mentionner sur l'étiquetage l'intégralité des ingrédients présents dans leurs produits donc toute présence de céréales contenant du gluten. Ces aliments sont alors interdits pour les cœliaques.

Les produits sans gluten font l'objet d'une réglementation stricte. Depuis 2009, le règlement européen n° 41/2009 fixe la composition et l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux intolérants au gluten. Cette nouvelle législation est conforme aux normes adoptées en juillet 2008 par la Commission du Codex alimentarius après plusieurs années de discussion et le développement d'une méthode de mesure fiable du gluten (Elisa R5 Mendez). Ainsi : [Figure 31]

- la mention « sans gluten » correspond à un aliment contenant moins de 20 mg de gluten par kilogramme de produit fini ou 2 mg pour 100g de produit.
- l'indication « très faible teneur en gluten » figure sur des produits fabriqués avec des dérivés de céréales (en général, un amidon de blé sélectionné). Leur teneur en gluten se situe entre 21 et 100mg/kg de produit fini. Néanmoins, leur consommation est déconseillée en cas de maladie cœliaque. (38)

Certains produits portent l'une des mentions suivantes : « Peut contenir... », « Traces de... », « Fabriqué dans un atelier contenant... ». Ces mentions ne sont pas réglementées mais ces aliments sont à éviter.

L'élimination du gluten des céréales qui en contiennent présente des difficultés techniques et des contraintes économiques considérables, la fabrication d'aliments totalement exempts de gluten est donc difficile. Par conséquent, de nombreux produits alimentaires destinés à cette alimentation particulière peuvent contenir de faibles quantités résiduelles de gluten. Mais les personnes souffrant d'une intolérance au gluten peuvent supporter de faibles quantités qui varient en fonction des individus. Chaque malade cœliaque a son propre niveau de tolérance pour la quantité de gluten ingérée. Donc les patients qui adhèrent au régime sans gluten ressentent une amélioration de leur qualité de vie.

Cette législation de 2009 est entrée en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 2012 dans tous les états membres de l'Union européenne. Elle précise également que les indications «très faible teneur en gluten» ou «sans gluten» doivent figurer à proximité du nom sous lequel le produit est vendu

ce qui n'était pas le cas jusqu'alors ne facilitant pas la vie des cœliaques quant à la lecture des étiquetages. (39)

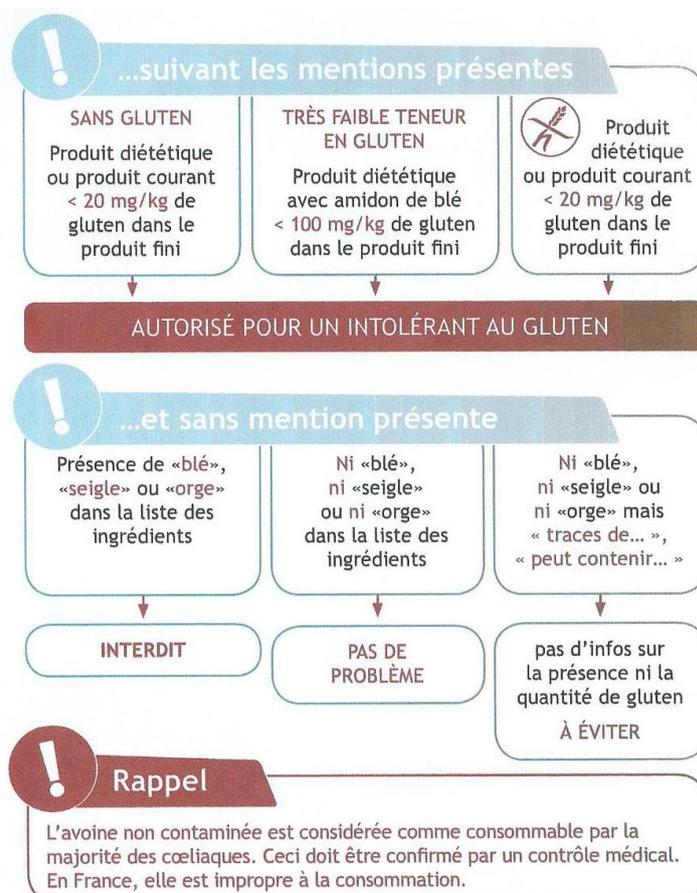


Figure 31 : Mentions d'étiquetage d'après l'AFDIAG.

### V.1.2.2. Logo

Le logo « épi de blé barré », présent sur certains produits sans gluten, appartient à l'association cœliaque anglaise qui a laissé la responsabilité et l'usage de ce dernier à chaque association de cœliaques en Europe dont l'AFDIAG (Association Française des Intolérants au Gluten) en France.



Ce logo [Figure 32] est l'assurance que le produit est régulièrement contrôlé et peut être consommé par les intolérants au gluten car il correspond à un taux maximal de gluten résiduel dans le produit fini de 20 mg/kg.

Figure 32 : Logo « épi de blé barré » de l'AFDIAG.

### V.1.2.3. Ingrédients présents sur une étiquette

Face à la diversité des ingrédients et des additifs présents dans les produits alimentaires ainsi qu'à leurs noms pas toujours compréhensible pour le consommateur il peut être utile de répertorier les plus courants selon qu'ils évoquent ou non la présence de gluten.

#### ✓ Ingrédients évoquant la présence de gluten (40)

- Amidon de blé
- Amidon issu de céréales
- Acides aminés végétaux
- Avoine
- Blé
- Froment
- Epeautre
- Fécule de blé
- Malt d'orge
- Matières amylacées
- Orge
- Pain Azyme
- Polypeptides
- Protéines végétales
- Seigle
- Triticales
- Gruau
- Liant protéinique

Certains termes font craindre une présence de gluten comme amidon (modifié, transformé), arôme (naturel et artificiel), assaisonnement, épaississant, extrait de céréales, féculent, glutélines, malt, protéines végétales (hydrolysées, texturées), stabilisateur. Pourtant si la précision de blé, d'orge ou de seigle n'est pas indiquée après ces noms, cela signifie que le produit est consommable.

Dans le cas contraire (par exemple : malt d'orge, protéine de blé, amidon de blé) le produit n'est pas autorisé pour un cœliaque.

De même, certains additifs, E 1404 à E 1452 (dérivés d'amidons) peuvent contenir du gluten. S'ils ne sont pas consommables, le nom de la céréale dont ils proviennent sera précisé.

Souvent sur les étiquetages des produits, les noms des principaux allergènes alimentaires sont indiqués en gras pour attirer le regard et faciliter la lecture des consommateurs. Il n'est donc pas rare de voir la mention « blé » ou « gluten » en gras dans une liste d'ingrédients. Il peut être également inscrit les mentions : gluten, gluten de blé, protéines de blé, farine de blé.

#### ✓ Ingrédients ne contenant pas de gluten

- Acidifiants
- Agar-agar
- Alginate
- Amidon, amidon modifié, amidon transformé
- Antioxygènes
- Arômes
- Arôme de malt

- Assaisonnement (si sans autre précision)
- Bêta-carotène
- Collagène
- Colorants
- Conservateurs
- Dextrine et dextrose
- Emulsifiants
- Exhausteurs de goût
- Extrait de levure
- Extrait de malt
- Extrait d'algues
- Extraits végétaux
- Farine de guar
- farine de caroube
- Fécule (si sans autre précision)
- Fécules de pommes de terre
- Ferments lactiques
- Fructose
- Gélatine alimentaire
- Gélifiants (si sans autre précision)
- Glucose
- Sirop de glucose
- Glutamate
- Gomme arabique
- Gomme de guar
- Gomme de xanthane
- Gomme d'acacia
- Graisse animale, graisse végétale
- Inuline
- Lécithine
- Maltodextrines
- Oligofructose
- Pectine
- Polyols
- Polydextrose
- Quinoa
- Sarrasin ou blé noir
- Stabilisant

Sont sans danger les glucoses, maltodextrines, dextroses (hydrolysats de blé) arômes et ferments, même avec la précision blé, orge ou seigle après le nom de l'ingrédient car sont considérés comme ayant un risque nul de provoquer une intolérance.

Biscuit 80% : amidon de maïs, huile de palme non hydrogénée, farine de maïs, sucre, farine de riz, sirop de glucose de maïs, fécule de pomme de terre, sel, colorant : caramel ordinaire, arôme, poudre à lever : carbonate d'ammonium, émulsifiant : lécithine de tournesol. Chocolat noir 20% : pâte de cacao, sucre, beurre de cacao, poudre de vanille.  
Traces éventuelles d'œufs et de fruits à coque.

Figure 33 : Ingrédients figurant sur l'étiquetage de biscuits sans gluten nappés au chocolat noir.

#### V.1.2.4. Comparaison nutritionnelle

La formulation des produits sans gluten diffère de celle des produits classiques sur plusieurs points :

- ❖ Le nombre d'ingrédients : à la place de la farine de blé, les fabricants emploient généralement de la farine de riz et/ou de la farine de maïs, associées à de la fécule et des amidons. De plus, sans gluten, la pâte est plus difficile à pétrir. Pour compenser les industriels ajoutent des émulsifiants et des épaississants.

Exemple de pâtes brisées :

- Avec gluten (Marie®), 6 ingrédients : farine de blé, eau, huiles végétales, vinaigre d'alcool, sucre, sel.
- Sans gluten (Croustipate®), 15 ingrédients : amidon de maïs, eau, farine de riz, huiles et graisses végétales, fibres végétales, farine de pois, sucre, alcool, sel, farine de sarrasin, épaississants (gomme xanthane, E464), acidifiant (E330), arôme naturel, enzyme.

- ❖ Sans gluten mais avec moins de protéines et moins de fibres car les farines de riz et de maïs en contiennent moins (autour de 6g/100g) que la farine de blé (10g/100g).

Exemple gâteaux aux pépites de chocolat :

- Avec gluten (Pépito®), Protéines : 5,2g, fibres : 3,1g
- Sans gluten (Gerblé®), Protéines : 4,2g, fibres : 0,9g

#### V.1.3. Sensibilisation des malades

L'éducation thérapeutique est primordiale dans cette maladie. Le patient doit être sensibilisé aux risques de contamination et apprendre de nouvelles méthodes de cuisine.

##### V.1.3.1. Revoir ses pratiques de vie, ses recettes

- Ne pas fariner les viandes ou les poissons avant leur cuisson ;
- Ne jamais utiliser de la panure ou de la chapelure ordinaire ;
- Ne pas fariner les moules à gâteau ou à tarte. Utiliser de préférence des moules en silicone qui ne nécessitent pas d'être chemisés ;
- L'utilisation de céréales ou de farines portant la mention « naturellement sans gluten » est autorisée. Si le sarrasin et l'avoine ne sont pas étiquetés « sans gluten » ou « naturellement sans gluten », ils peuvent avoir été contaminés avant l'ensachage ;
- Toujours vérifier en faisant ses courses l'absence sur la liste des ingrédients des produits, des céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge) : flocons de pommes de terre, fonds de sauces, plats cuisinés...
- Attention aux sauces industrielles : vinaigrette, mayonnaise et moutarde. Vérifier leur composition ;
- Utiliser un plan de travail et des ustensiles de cuisine réservés pour la préparation des plats sans gluten ou bien nettoyer les ustensiles standards. Le gluten est éliminé par un nettoyage classique ;

- Ne pas utiliser les mêmes appareils que pour les repas standards : grille-pain, machine à pain, bien nettoyer le four, les casseroles avant utilisation pour enlever toute trace antérieure de gluten ;
- Préparer d'abord les plats sans gluten pour éviter la contamination ;
- Ne pas mettre en contact un aliment sans gluten avec un aliment en contenant ;
- Pour conserver un aliment ou un plat sans gluten il faut le recouvrir d'un film hermétique ;
- Dans un four pour qu'un aliment sans gluten puisse cuire sans danger à côté d'un aliment contenant du gluten il faut qu'il soit protégé ou bien le cuire sur la grille supérieure ;
- Compléter l'apport en fibres (réduit par le régime) en consommant du riz, du maïs, des pommes de terre et des légumes.

La contamination : Un aliment sans gluten qui entre en contact avec des ingrédients comportant du gluten devient inconsommable lorsqu'il arrive dans une assiette. Cette contamination dite croisée peut survenir accidentellement en cuisine.

### **V.1.3.2. Eviter les pièges**

- Le gluten n'est pas détruit par des températures élevées, il n'est donc pas éliminé lors de la cuisson des aliments ;
- La mention « BIO » apposée sur les produits biologiques ne signifie pas qu'il n'y a pas de gluten ;
- La consommation de gluten, même en petite quantité, a des conséquences pour les personnes intolérantes ;
- En cas de doutes sur un produit, ne pas le consommer.

### **V.1.3.3. Les restaurants sans gluten**

Il ne faut pas que le patient s'interdise d'aller manger au restaurant. Sortir sans gluten est le guide des restaurants sans gluten en France disponible sur internet il suffit d'en trouver un près de chez lui. Mais l'inscription sur ce site ne requiert aucune évaluation de la qualité des plats proposés. Il faudra donc prendre quelques précautions :

- Il vaut mieux que le patient téléphone afin de prévenir qu'il mangera sans gluten ;
- Il vaut mieux éviter les crêperies, souvent elles proposent des crêpes au sarrasin, donc sans gluten, mais elles les cuisent sur la même plaque que les crêpes normales ;
- Il faut privilégier les plats sans sauce, les viandes grillées, les légumes ou le riz, les poissons grillés... ;
- Pour les salades il faut vérifier les ingrédients car des croutons sont vite ajoutés, pour l'assaisonnement mieux vaut choisir de l'huile et du vinaigre séparément car les sauces salades toutes prêtes peuvent contenir du gluten ;
- Faire attention aussi aux plats cuisinés à la sauce soja, aux soupes, qui peuvent contenir de la farine, aux mayonnaises qui ne sont pas maison, au chocolat, au poivre en poudre, à la purée en flocons, aux fromages persillés type Roquefort® (à noter que la marque Roquefort Société est sans gluten car la quantité de gluten présente dans les moisissures est en dessous des seuils de tolérance pour un cœliaque), au faux crabe (type surimi, tarama), aux levures, aux épaississants, aux yaourts, aux feuilles de riz qui ne sont pas toutes 100% à base de riz, au vinaigre de malt...

Les intitulés ci-dessous présents sur une carte de restaurant sous-entendent que les plats contiendront du gluten :

- Gratin : il peut être fait avec de la chapelure ;
- Béchamel : la sauce béchamel contient de la farine ;
- Meunière : entouré de farine et sauté dans du beurre ;
- Escalope milanaise : panée ;
- Marinade : peut contenir des épices ou de la sauce soja ;
- Daube, sauté de..., fricassée de... : ces plats souvent en sauce peuvent être liés à la farine ou bien avec un fond de sauce contenant du gluten ;
- Frit : avant d'être frits les aliments sont roulés dans la farine ;
- Croquettes de..., galettes de ..., croustillants de ... : souvent panés ou entouré de farine ;
- Bricks : souvent à la farine de blé.

Egalement l'AFDIAG référence les restaurateurs comme « Restaurateur proposant des plats sans gluten ». [Figure 34] Pour cela les restaurateurs doivent télécharger un questionnaire puis le renvoyer au siège de l'AFDIAG qui les contactera pour fixer un rendez-vous pour une visite de contrôle du restaurant en vue de vérifier :

- l'origine de toutes les matières premières utilisées pour la préparation des plats sans gluten
- l'organisation générale en cuisine (conditionnement des aliments sans gluten, les contaminations possibles lors de la préparation, de l'utilisation des instruments de cuisine)
- la connaissance sur la maladie cœliaque (symptômes, régime, informations données aux clients)

Ces visites de contrôle peuvent être réalisées soit par le délégué départemental bénévole soit par le laboratoire Eurofins.

Le laboratoire Eurofins, spécialisé dans l'hygiène et la sécurité des aliments et partenaire de l'AFDIAG propose également de réaliser des audits des restaurants.

Une fois la visite de contrôle effectuée, elle devra être validée par la Commission Restaurant de l'AFDIAG et le restaurateur recevra un autocollant annuel à apposer sur sa vitrine permettant de se faire repérer facilement par les intolérants au gluten



Figure 34 : Autocollant destiné aux restaurateurs sans gluten.

Le restaurateur sera référencé sur le site internet de l'AFDIAG comme « Restaurateur proposant des plats sans gluten » et sur le magazine trimestriel AFDIAG Infos

Chaque année pour obtenir le renouvellement un questionnaire de suivi sera envoyé.

## V.1.4. Approvisionnement des produits sans gluten

Internet et les commerces de proximité se développent pour faciliter l'achat des produits sans gluten au plus grand nombre.

### V.1.4.1. Mon panier sans gluten

monpaniersansgluten.com est une e-boutique qui propose tous les mois un panier composé d'une sélection d'ingrédients, issus de producteurs français et européens, et d'un livret de recettes et conseils réalisé par des diététiciens et des nutritionnistes. Il s'agit d'une manière de diversifier son alimentation sans gluten en trouvant sur ce site des produits non commercialisés en supermarchés comme des corn flakes sans gluten, de la semoule de millet, de la farine de riz blanc, de riz complet, de châtaigne, de poids cassés, de l'amidon de maïs, de la poudre de bambou...

### V.1.4.2. Les boulangeries

Les boulangeries commencent à s'adapter à la demande en proposant des pains sans gluten, surtout à Paris. Ils sont souvent préparés sur commande en raison du prix élevé et du goût et de la texture parfois désagréable. En effet le pain sans gluten est dur et assez plat. Toutefois on est en droit de se demander si la fabrication de ce pain respecte bien les consignes pour qu'il soit totalement sans gluten. Il nécessite en effet que la boulangerie se munisse d'un four réservé à la cuisson du pain sans gluten, de même qu'un plan de travail. Il faut entreposer les pains et les pâtisseries sans gluten à l'écart des autres qui contiennent du gluten.

### V.1.4.3. Les industriels, les grandes marques

Ils étoffent sans cesse leur gamme, communiquent à l'aide de publicités à la télévision, exemple avec Gerblé® sans gluten qui fait appel à un célèbre tennisman.

Un industriel qui fabrique des produits sans gluten peut faire la demande auprès de l'AFDIAG pour apposer le logo « épi de blé barré dans un cercle ». Pour cela il doit signer un contrat de licence avec l'AFDIAG, fournir pour chaque produit un bulletin d'analyse en gluten résiduel dans le produit fini conforme par la méthode ELISA R5 Mendez à renouveler tous les ans. Enfin un audit, selon le cahier des charges de L'AOECS (Association of European Celiac Society), sera à réaliser sur chaque lieu de fabrication des produits sans gluten portant le logo. De plus l'industriel devra s'acquitter d'une redevance annuelle calculée en fonction de son chiffre d'affaire.

Prenons l'exemple de la marque Fleury Michon®. Elle met à disposition des consommateurs sur son site internet un moteur de recherche composé d'une liste d'allergènes. Le consommateur peut ainsi cliquer sur « sans gluten » pour visualiser tous les produits disponibles dans la marque qui ne contiennent pas de gluten. Le site joue la transparence et met à disposition des fiches sur chacun de ses plats avec la liste des allergènes présents, la liste de tous les ingrédients et la fiche nutritionnelle complète du produit.

## V.1.5. Prise en charge du régime sans gluten

### V.1.5.1. Taux de remboursement

L'Assurance Maladie rembourse partiellement les aliments diététiques sans gluten pour les patients atteints d'une maladie cœliaque confirmée par biopsie digestive et nécessitant des soins continus de plus de six mois. Depuis le 2 mai 2011, le taux de remboursement de la Sécurité Sociale est passé de 65% à 60%. Les aliments diététiques sans gluten sont inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) dans un tableau qui répertorie le remboursement par tranche de poids du conditionnement selon les différentes familles de produits sans gluten (pain, farine, biscuit). (Annexe 3)

Cette prise en charge prend la forme d'un forfait mensuel, qui dépend de l'âge de l'assuré et ne peut dépasser le plafond fixé de:

- 33,54 €/mois pour les moins de 10 ans ;
- 45,73 €/mois pour les plus de 10 ans. (41)

Le remboursement de chaque produit sans gluten peut se concevoir de deux manières en fonction du statut de la maladie :

- Soit à hauteur de 60% du tarif LPPR dans la limite du plafond mensuel, dans ce cas la complémentaire santé peut rembourser les sommes restantes.
- Soit à 100% du tarif LPPR dans la limite du plafond mensuel si l'affection a été reconnue à titre exceptionnel comme une ALD (Affection Longue Durée) « hors liste » par le médecin conseil de la sécurité sociale en raison de complications sévères et invalidantes. (38)

### V.1.5.2. Modalités du remboursement

Il faut que le diagnostic de la maladie cœliaque soit confirmé avec une biopsie intestinale positive.

Le médecin effectue ensuite une demande de prise en charge pour le remboursement des produits sans gluten. Elle prend la forme d'une ordonnance indiquant seulement la famille du produit à consommer : biscuits, farines, pâtes, pains sans préciser la marque ou la quantité. Cette ordonnance est prescrite pour 6 mois le patient devra faire des photocopies pour les envois mensuels.

L'assuré doit fournir à sa Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) sa première prescription médicale d'aliments sans gluten. Une fois l'affection reconnue par le médecin conseil, le patient bénéficiera d'une prise en charge de ses aliments qui se traduira par l'envoi d'un imprimé CERFA n°10565\*01 (Annexe 4) pour coller les vignettes [Figure 35]. Si la caisse du patient n'en possède pas, il collera ses vignettes au dos des factures ou sur des feuilles vierges.

Une fois par mois le patient devra envoyer sa demande de remboursement avec l'imprimé CERFA où seront collées les vignettes des produits sans gluten accompagnées des tickets de caisses justifiant de leur achat. Certaines caisses demandent une attestation sur l'honneur justifiant l'achat des produits sans gluten à établir sur papier libre avec nom, prénom, adresse, indiquant le prix total que l'assuré a réglé pour tous ses achats d'aliments sans gluten du mois.

Pour le remboursement, les produits sans gluten doivent être en Mix c'est-à-dire qu'un produit naturellement sans gluten ne peut pas être remboursé, il doit être mélangé à d'autres

ingrédients pour composer un produit diététique et apporter un plus par rapport au produit naturel.

Le fabricant doit obtenir un numéro d'agrément pour son produit. Il doit être vigneté avec un code barre qui identifie le produit ; il s'agit d'une vignette décollable que le patient pourra apposer sur son imprimé de remboursement. [Figure 35] Cette vignette comporte un code barre ainsi que le poids du conditionnement initial de la boîte.

Codification au titre de : « Produit pour nutrition et matériel d'administration ».



Figure 35 : Exemple de vignette apposée sur les produits sans gluten.

Les produits sans gluten sont disponibles de plusieurs manières :

- Par correspondance ;
- En magasins de diététique ;
- En pharmacie ;
- En grandes surface ;
- Par internet.

#### V.1.6. Dosage du gluten dans les aliments

Selon le Codex Alimentarius, la méthode standard officielle pour la détermination du taux de gluten est la méthode ELISA R5 Mendez. Il s'agit d'une méthode ELISA sandwich qui utilise l'anticorps R5 (Mendez) qui est une IgG d'origine murine. (42) Plusieurs tests sont disponibles :

- RIDA®QUICK Gliadin est un test immuno-chromatographique qui peut être utilisé comme un test de contrôle par écouvillonnage pour la détection qualitative de la gliadine sur les surfaces dans le cadre d'un contrôle hygiène dans les sites de production et laboratoires et permet également la détermination qualitative de la gliadine dans les matières premières déclarées sans gluten après une extraction par éthanol. Ce test ne doit être utilisé que pour les détections d'infimes quantités de gluten (contaminations). L'anticorps monoclonal R5 réagit avec les fractions de gliadines et avec les prolamines correspondantes.
- RIDASCREEN® Gliadin est un test immunoenzymatique de type sandwich pour l'analyse quantitative des contaminations par les prolamines dans le blé (gliadine), le seigle (sécaline), et l'orge (hordéine) dans des produits bruts comme les farines (sarrasin, riz, maïs, avoine, teff) et les épices ainsi que dans les aliments transformés comme les nouilles, les produits de boulangerie, les saucisses, les boissons et les glaces.
- RIDASCREEN® Gliadin competitive est utilisé pour l'analyse des aliments fermentés et hydrolysés (bière, sirop d'amidon, amidon, extrait de malt, levain, sauce soja) déclarés comme étant sans gluten.  
Le test immunoenzymatique compétitif quantifie les fragments peptidiques de prolamines du blé (gliadines), du seigle (sécalines) et de l'orge (hordéines). L'anticorps monoclonal R5 utilisé, reconnaît parmi les autres, les séquences

QQPFP potentiellement toxiques, qui se retrouvent de manière répétée dans les molécules de prolamines. Lors des processus alimentaires tels que la fermentation ou l'hydrolyse, les molécules de prolamines intactes sont partiellement ou complètement défragmentées en petites peptides. Pour les patients atteints de la maladie cœliaque, ces fragments restent dangereux même après digestion dans l'estomac.

### V.1.7. Suivi du régime sans gluten

Les recommandations post-diagnostic pour le suivi du régime sans gluten sont :

- Il est recommandé de contrôler le taux d'IgA anti transglutaminase 3 à 6 mois après l'induction du régime sans gluten. La diminution du titre en anticorps est un marqueur indirect de la compliance au régime. Puis 1 dosage annuel suffit si le régime est bien suivi.
- Une consultation chez un nutritionniste pour l'évaluation du statut nutritionnel et de l'adhérence au régime sans gluten sur la base d'un entretien et d'un agenda nutritionnel. (16)
- La surveillance d'un enfant sous régime sans gluten doit vérifier le bon état nutritionnel, la régularité de croissance staturo-pondérale, le bon déroulement de la puberté, et la négativité des anticorps.

#### Amélioration clinique :

L'efficacité et la surveillance du RSG sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime. Environ 70% des patients décrivent une amélioration de leurs symptômes dans les deux semaines qui suivent l'instauration d'un régime sans gluten. (6)

Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes. Le RSG permet une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse ce qui constitue un argument pour justifier et motiver un régime contraignant, en particulier auprès des adolescents en période de croissance. L'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez 80 % des malades après 12 mois d'un régime bien suivi. L'augmentation des transaminases associée à la maladie cœliaque régresse totalement dans 90 % des cas après un an d'éviction du gluten. Les troubles neurologiques centraux à type d'ataxie ou de migraine, ou périphériques à type de neuropathie semblent aussi bénéficier de l'éviction du gluten. En revanche, le bénéfice du RSG en cas de troubles de la reproduction n'est pas clairement démontré. Le RSG ne permet pas la guérison des maladies auto-immunes associées hormis pour la dermatite herpétiforme, le psoriasis ou l'alopecie.

#### Amélioration sérologique :

La diminution des anticorps spécifiques (anti-transglutaminase notamment) apparaît dans les trois à six mois après le début du régime et la négativation au bout d'1 an.

	1 mois	3 mois	6 mois	9 mois
Anticorps anti Tg 2	100%	50%	20%	10%

Après normalisation, les sérologies peuvent être utilisées comme un indicateur de la poursuite du régime sans gluten.

#### Amélioration histologique :

L'amélioration histologique avec repousse villositaire est recherchée sur la biopsie de contrôle réalisée après 12 à 24 mois de régime bien suivi. (43) Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant 6 à 24 mois de RSG et il n'est pas toujours possible d'obtenir une résolution totale des lésions histologiques ou celle-ci peut nécessiter des années. (16)

Une étude menée sur 465 patients cœliaques avec des lésions intestinales de stade Marsh III ayant suivis le régime sans gluten pendant 16 mois en moyenne montre que la sérologie devient négative pour 83% d'entre eux mais les lésions de la muqueuse intestinale ne se normalisent que pour 8% d'entre eux. Les auteurs en ont conclu que la normalisation complète des lésions duodénales est exceptionnelle chez les adultes cœliaques malgré l'adhérence au régime sans gluten. C'est pour cela que la maladie cœliaque doit être diagnostiquée au plus vite, pour débiter le régime avant que les lésions intestinales ne soient trop marquées et que les complications associées ne se développent.

Le régime sans gluten suivi strictement pendant au moins 5 ans diminue fortement le risque néoplasique. Suivi pendant 10 ans ou plus, il met les patients atteints de MC au même niveau de risque de lymphome que les témoins sains. (10)

### **V.1.8. Difficultés de l'observance**

#### **V.1.8.1. Les chiffres de l'observance**

Le suivi du régime sans gluten ne pose pas de problème chez l'enfant, mais devient plus aléatoire au moment de l'adolescence et au moins un adolescent sur deux fait des écarts volontaires. (7) Chez l'adulte, le suivi du régime sans gluten est très variable selon le pays, la capacité du médecin à être convaincant, l'âge au diagnostic et la symptomatologie initiale. Le régime est mieux suivi dans les pays du Nord de l'Europe. On estime que le régime est mal suivi par 10 à 40% des malades. Ce mauvais résultat est en partie expliqué par le caractère très contraignant du régime, qui retentit sur la vie sociale, limitant les invitations, les repas au restaurant et les voyages, et par l'absence habituelle de traduction clinique immédiate de la reprise du gluten qui peut faire croire à tort à son innocuité. Le rôle d'explication et de persuasion des professionnels de santé est essentiel.

Une étude a été menée chez des sujets porteurs d'une maladie cœliaque en Algérie entre 2008 et 2013 pour mesurer l'observance au régime sans gluten. (43) Les résultats obtenus montrent que l'observance est médiocre pour 48 % des sujets suivis, 19 % ont une observance bonne et 33 % ne suivent pas du tout le régime sans gluten et ceci parce qu'il apparaît comme difficile à réaliser chez la plupart des patients pour des raisons diverses. Tout d'abord le blé occupe une place très importante dans l'alimentation de la population

algérienne ce qui rend l'observance du régime sans gluten difficile. De plus les produits sans gluten sont coûteux et assez peu disponibles, peu diversifiés par rapport au mode alimentaire traditionnel. Enfin le faible niveau d'instruction des ménages et de compréhension de l'importance de ce régime contribue à l'inobservance.

La principale conséquence est nutritionnelle avec un effet sur la corpulence des sujets. Ainsi chez les sujets de moins de 18 ans, 16 % des garçons et 39 % des filles présentent une maigreur. Chez les adultes, 52 % des patients ont un IMC normal et 48 % des patients souffrent de malnutrition. La deuxième conséquence est l'anémie qui affecte 64 % des patients. Enfin l'effet sur l'activité reproductrice semble réel puisque 7 % des patients mariés n'ont pas d'enfants, et chez ceux qui en ont eu, pour 67 %, le poids de naissance était inférieur à 2600g. De plus, 40 % des femmes mariées ont présenté au moins une fausse couche. (43)

Certains malades ne veulent pas ou ne peuvent pas suivre le régime sans gluten surtout dans le cas d'un patient pauci symptomatique ou en cas de conditions sociales défavorables. Les risques d'ostéoporose ou d'affections malignes paraissent trop lointains. Il est alors nécessaire de maintenir le contact médical, surveiller la biologie et l'ostéodensitométrie, prescrire éventuellement une supplémentation en fer, folates, calcium, vitamine D, convaincre de l'intérêt du régime sans gluten à la première réexpression clinique.

### **V.1.8.2. Contraintes du régime sans gluten**

Les contraintes liées au régime sans gluten sont multiples :

- Il s'agit d'un régime à poursuivre toute la vie ;
- Le gluten de blé est présent et ajouté dans de très nombreux aliments, produits et préparations dans les pays occidentaux ;
- Savoir prendre son temps pour vérifier à chaque achat la liste des ingrédients de tous les produits ;
- Les produits sans gluten sont chers, parfois trop pour que les patients puissent se l'acheter ;
- Il existe peu de produits sans gluten, les gammes sont encore trop peu diversifiées ;
- Le goût parfois désagréable des produits sans gluten ;
- Restreint les activités sociales, sentiment d'exclusion, de perte de convivialité, les sorties au restaurant se faisant plus rares et limite la variété nutritionnelle.

Ce régime joue beaucoup sur la psychologie des patients. C'est accepter de ne plus manger comme avant, de ne plus manger comme les autres. De ressentir la peur d'avoir consommé par mégarde un plat contenant du gluten. D'être trop méfiant sur les produits, de lire l'étiquette des ingrédients et dans le magasin avant l'achat et chez soi avant de consommer le produit par peur de s'être trompé. C'est aussi accepter de consacrer un budget conséquent pour son alimentation.

### **V.1.8.3. Relation avec la dépression**

On estime à 37% la prévalence de dépression chez les patients atteints de maladie cœliaque. (11) En effet, le régime sans gluten demeure un régime difficile à suivre. Les qualités gustatives des pains, farines et biscuits sans gluten se sont beaucoup améliorées mais malgré ces progrès, le régime sans gluten représente toujours une contrainte importante. Les repas pris en collectivité ou au restaurant sont à risque et nécessitent une vigilance de tous les instants de la part des malades. Aussi le concours d'un diététicien, qui aidera le patient à

reconnaitre les aliments autorisés ou interdits dans le cadre de son régime, est indispensable à l'instauration et au suivi du régime. L'Association française des intolérants au gluten met à la disposition des patients une documentation sur les aliments sans gluten et des conseils. Les patients pourront se sentir en sécurité dans un groupe qui partage la même pathologie que lui, les mêmes interrogations, les mêmes difficultés au quotidien.

#### **V.1.8.4. Risques d'une reprise du gluten dans l'alimentation**

La reprise du gluten dans l'alimentation est suivie chez l'enfant d'une rechute clinique et histologique rapide. Dans de rares cas, la reprise d'un régime normal à l'adolescence ne donne lieu à aucune manifestation clinique ou biologique, mais la rechute peut survenir de façon retardée, notamment après passage à l'âge adulte. Dans les autres cas, la reprise d'une alimentation contenant du gluten est suivie de rechutes biologique et/ou histologique, s'accompagnant de déminéralisation osseuse et exposant à des pathologies associées. La plupart des équipes est donc favorable au maintien du régime à vie en raison de son effet préventif sur la survenue des principales complications, notamment l'ostéoporose, les maladies auto-immunes et les cancers. Il existe toutefois un petit pourcentage de cœliaques qui pourraient développer à l'âge adulte une tolérance au gluten mais ils nécessitent une surveillance étroite à vie car ils sont susceptibles de rechuter.

#### **V.1.9. La résistance au régime sans gluten**

La résistance au régime sans gluten est définie par l'absence d'amélioration clinique ou histologique ou par la persistance des anticorps après 12 mois d'un régime bien suivi. Elle est observée chez 7 à 30% des patients (9). Il convient en premier lieu de remettre en cause le diagnostic initial de maladie cœliaque et d'éliminer d'autres causes d'atrophies villositaires. En deuxième lieu il faut évoquer une mauvaise observance, volontaire ou non, du patient au régime sans gluten. Il s'agit de la principale cause de résistance. Le patient n'a pas toujours conscience de son erreur c'est pourquoi un interrogatoire minutieux avec un diététicien est nécessaire. En dernier lieu, chez des patients respectant le régime mais dont les symptômes persistent, des affections associées doivent être recherchées telle qu'une colite microscopique, une pullulation microbienne, une insuffisance pancréatique ou une maladie inflammatoire intestinale.

#### **V.1.10. Indication du régime sans gluten**

L'indication du régime sans gluten est indiscutable dans la forme symptomatique. L'effet du régime sans gluten est le plus souvent spectaculaire en particulier chez le petit enfant : en quelques jours les troubles du comportement disparaissent et l'appétit revient, puis les selles se normalisent progressivement ; la courbe pondérale se redresse et l'état trophique s'améliore dans les semaines qui suivent alors que le rattrapage statural est généralement retardé de 2 à 3 mois.

En cas de maladie silencieuse (anticorps positifs et atrophie villositaire), découverte à l'occasion d'un dépistage dans une famille d'un cœliaque ou chez un malade à risque, atteint d'une maladie auto-immune partageant le même terrain génétique (diabète insulino-dépendant, dermatite herpétiforme, ...), il convient de rechercher tout signe clinique même minime (douleurs abdominales, asthénie, perte d'appétit, épisodes de diarrhée jugés banals, ralentissement de la croissance...), biologique (anémie, carence en fer, en folates ou en vitamine D) ou osseux (baisse de la minéralisation osseuse) qui signifieraient que la maladie

n'est pas complètement silencieuse et justifieraient la mise sous régime. En l'absence de toute anomalie, le régime peut se discuter car ses effets bénéfiques sur la pathologie associée ou préventifs sur l'apparition d'une maladie active, de maladie auto-immune ou de cancer restent incertains. La décision de ne pas instituer de régime, notamment en raison du poids psychologique et social, peut être envisagée mais nécessite alors une surveillance clinique et biologique régulière.

En cas de forme latente (anticorps positifs, absence d'atrophie villositaire), il est proposé une simple surveillance clinique et biologique.

### **V.1.11. La mode du régime du régime sans gluten**

#### **V.1.11.1. Un phénomène de société**

Aujourd'hui on assiste à un véritable phénomène de mode qui touche l'alimentation sans gluten qui incite les personnes non intolérantes à suivre le régime sans gluten pour améliorer leur confort digestif. Mais les recommandations sont claires ; rien ne justifie de supprimer le gluten de son alimentation si l'on n'a pas été diagnostiqué intolérant au gluten. De plus, un régime sans gluten peut conduire à des carences alimentaires, en fibres notamment. (29)

La communication autour des produits sans gluten s'est développée avec l'apparition de publicités à la télévision y montrant notamment des célébrités. L'objectif est de faire connaître la gamme au plus grand nombre mais également de montrer qu'un régime sans gluten strict à vie est maintenant possible et n'est pas incompatible avec une grande carrière de sportif.

Les boulangeries se mettent à fabriquer du pain sans gluten, les restaurants proposent des menus sans gluten, les magasins se spécialisent dans les gammes de produits sans gluten. Les grandes marques se diversifient : Fleury Michon® a sorti récemment son jambon sans gluten, Croustipate® a développé une gamme de pâtes à tarte sans gluten, Barilla® fait désormais des pâtes sans gluten...

#### **V.1.11.2. Est-il risqué d'arrêter le gluten alors que l'on n'est pas intolérant ?**

Non mais c'est se compliquer la vie pour rien car ça ne veut pas dire que la personne va ressentir une quelconque amélioration. Les produits sans gluten contiennent une multitude d'additifs, peu de protéines, peu de fibres et sont souvent 2 à 3 fois plus cher que les produits classiques. Si on arrête le gluten il faut le remplacer par d'autres farines (quinoa, sarrasin...) sinon la personne risque de déséquilibrer son alimentation. Enfin le gluten est présent dans tellement de produits alimentaires que sans l'aide d'un diététicien la personne risque tout de même d'en manger sans le savoir.

#### **V.1.11.3. La chasse aux idées reçues**

- Le gluten est inutile : le gluten ne doit pas être assimilé à une toxine. C'est lui qui donne la texture élastique du pain. Sans gluten le pain a tendance à être plus dense, à s'égrainer et à devenir sec et dur plus rapidement. D'ailleurs « gluten » est le latin pour « colle ». (44)
- Manger sans gluten est meilleur pour la santé : les céréales à grains entiers (pleines de gluten) font partie d'une alimentation saine car elles sont une excellente source de

vitamines, fibres et minéraux. D'ailleurs les produits sans gluten ne sont pas forcément plus sains, au contraire la plupart sont riches en sucre, en gras et en sel, en plus d'avoir une faible teneur en fibres et ils contiennent très peu de vitamines du groupe B, de fer et de calcium.

- Manger sans gluten fait perdre du poids : il n'y a absolument aucun lien entre le fait de manger sans gluten et de perdre du poids. La perte de poids survenant lors d'un régime sans gluten est en fait due à la réduction des apports caloriques par le pain, les sauces riches, les desserts, le fast-food.
- Le gluten cause des troubles digestifs : Oui chez les personnes atteintes de maladie cœliaque. Pour les personnes qui ne font le régime sans gluten que par effet de mode l'amélioration ressentie au niveau de la digestion n'est vraisemblablement pas liée à l'absence de gluten mais en réalité à l'absence de mono-di-oligosaccharides et de polyols fermentables appelés également FODMAPs. Ce sont des composés qui ont tendance à causer des ballonnements, des gaz, des crampes abdominales, des selles molles et des diarrhées qui sont justement présents dans les aliments contenant du gluten d'où l'amalgame qui peut être fait. On peut ici parler d'une hypersensibilité au gluten mais certainement pas d'intolérance d'ailleurs la muqueuse intestinale dans ce cas est tout à fait normale.
- Les aliments sans gluten sont plus « bio » : la mention « bio » suppose que l'aliment a été préparé avec des procédés spécifiques, notamment sans pesticides, additifs ou organismes génétiquement modifiés (OGM). Un aliment sans gluten peut être bio ou pas.
- De nos jours, manger sans gluten est facile : Non le gluten est caché dans des tonnes d'aliments !

#### **V.1.11.4. Le commerce des produits sans gluten**

En France le marché du « sans gluten » a plus que doublé l'an dernier passant de 35 à 78 millions d'euros de chiffre d'affaire.

Au niveau mondial, les spécialistes prévoient que ce créneau atteindra les 3 milliards d'euros de chiffre d'affaire d'ici 2020. De quoi attirer la convoitise des fabricants de pâtes, gâteaux, pizzas, crêpes et de pains. Tous surfent sur cette vague dont les origines ne datent pas d'hier. Le groupe ABCD fut le premier à lancer en France sa gamme de gâteaux sans gluten il y a 25 ans pour satisfaire les malades qui ne trouvaient pas de produits adéquats. Aujourd'hui leur gamme s'est considérablement élargie avec des efforts gustatifs comme par exemple avec la sortie de muffins au chocolat, de pains moulés ou de cookies sans gluten présent dans les bars TGV.

Les grandes marques ont également lancé leur gamme sans gluten. Au total, plus de 110 sont présentes sur le marché français, dans la grande distribution ou les commerces de détail, avec des produits reconnaissables à leur logo où figure un épi de blé barré. Ces aliments sont fabriqués notamment avec des farines de riz, de châtaigne ou de sarrasin issues de moulins spécialisés comme Alisa dans les Deux-Sèvres. Leur prix élevé s'explique par l'augmentation du prix des matières premières en effet une farine de riz coûte trois fois plus chère qu'une farine de blé.

## **V.2. Les alternatives au régime sans gluten**

L'importance de développer des thérapeutiques alternatives à la diététique pour le traitement de la maladie cœliaque se justifie par le nombre de diagnostic croissant pour cette pathologie, par les difficultés de l'observance du régime sans gluten et ses inconvénients que ce soit en termes de goût ou du coût élevé de ces produits.

Aujourd'hui nous bénéficions d'un large éventail de thérapies en étude cliniques ou précliniques.

### **V.2.1. Thérapies en études cliniques**

#### **V.2.1.1. Nouvelle variété de blé et modification génétique**

L'idée serait de cultiver de nouvelles espèces de blé ou d'utiliser des espèces de blé déjà existantes possédant moins de propriétés antigéniques. En effet de nos jours, l'espèce de blé hexaploïde (constituée de ses génomes AA, BB et DD) *Triticum aestivum* est la plus utilisée dans l'alimentation. Il est apparu qu'en étudiant les biopsies intestinales de patients cœliaques, la consommation d'espèces de blé tétraploïdes entraînait moins de lésions histologiques que la consommation d'espèces hexaploïdes qui possèdent plus d'épitopes.

Des chercheurs espagnols ont mis au point un blé génétiquement modifié, qui ne contient pas de gluten. Cette équipe a obtenu l'autorisation en 2013 d'en produire 500 kg pour lancer un essai clinique dans un hôpital espagnol. Selon les chercheurs, ce blé pourrait être commercialisé d'ici cinq ans mais l'Europe semble réticente car il s'agit d'un produit transgénique. Il devrait avoir davantage de chances aux Etats-Unis ou en Amérique Latine. (45)

#### **V.2.1.2. Glucocorticoïdes de faible biodisponibilité**

Les glucocorticoïdes doivent leurs effets à l'induction d'une immunosuppression. Alors que quelques effets transitoires importants limitent leur utilisation dans le traitement de maladies au long cours comme la maladie cœliaque, il peut être possible d'utiliser une forme active localement au niveau de la muqueuse intestinale. Un candidat sérieux est le budésonide, un glucocorticoïde qui possède une faible biodisponibilité orale pour limiter ses effets systémiques. Cependant un inconvénient des formulations orales actuelles de budésonide est qu'elles sont conçues pour traiter les maladies de l'intestin inférieur les faisant ainsi peu convenable pour la maladie cœliaque. Ainsi pour avoir un meilleur bénéfice thérapeutique, une nouvelle formulation est requise.

#### **V.2.1.3. Détoxification du gluten et prévention des lésions de la muqueuse intestinale**

##### **V.2.1.3.1. Thérapie orale enzymatique pour la digestion du gluten**

A cause de sa haute concentration en proline le gluten est résistant à une digestion complète par les enzymes digestives humaines. La conséquence est que des oligopeptides de haut poids moléculaire persistent dans le lumen de l'intestin grêle déclenchant la cascade inflammatoire de la maladie cœliaque. Le but de cette thérapie orale par les enzymes est

d'inactiver les peptides du gluten immunogènes restant dans l'intestin complétant ainsi l'action des enzymes digestives humaines. L'enzyme la plus étudiée est une protéase de la famille des propyl-endorpeptidases. Ces enzymes sont résistantes aux protéases digestives et leur pH optimum est compatible avec celui retrouvé dans l'estomac.

AN-PEP est une propyl-endorpeptidase dérivé d'*Aspergillus niger* qui accélère la dégradation du gluten dans les modèles de digestion *in vivo* en le coupant en tout petits fragments, au niveau d'un acide aminé proline, qui échappent aux lymphocytes. Ce peptide a été évalué chez des patients cœliaques suivant strictement le régime sans gluten et il apparaît qu'il offre un profil de sécurité intéressant mais les améliorations cliniques ne sont pas encore démontrées.

L'isoforme 2 de l'endorpeptase B (EP-B2) extraite de graines d'orge en germination peut rapidement lyser les peptides du gluten au niveau d'une glycine dans les conditions de pH gastro-intestinal. De premières études ont démontré que EP-B2 aide à la digestion du gluten tant dans l'estomac de rat que dans ceux des macaques sensibilisés au gluten.

Etant donné que les propylendorpeptidases et l'endorpeptase EP-B2 ont des rôles complémentaires dans la protéolyse des peptides de la gliadine, une stratégie évoquée est d'administrer une combinaison des deux enzymes. Ainsi ALV003 est un mélange entre l'EP-B2 de l'orge et la propyl-endorpeptidase de *Sphingomonas capsulata*. La phase I des études cliniques avec des échelles de doses a démontré que toutes les doses testées de ce mélange ne possédaient aucun effet indésirable sérieux ni de réaction allergique. La phase II indique qu'ALV003 atténue les lésions de la muqueuse intestinale chez les patients cœliaques suivant un régime sans gluten.

Un autre peptide STAN 1 suit actuellement des études cliniques de phase 2 qui montrent qu'il atténue l'induction des lésions de la muqueuse intestinale et la réponse immunitaire au gluten. (46)

#### **V.2.1.3.2. Séquestration luminale du gluten par des polymères**

Il s'agit d'un autre moyen pour éviter le contact entre le gluten et la muqueuse intestinale pour éviter son effet toxique sur la lamina propria. Le polymère BL-7010 emprisonne le gluten en formant un complexe pour empêcher les enzymes d'y accéder évitant ainsi la production de protéines inflammatoires. Ce polymère a été testé *in vitro* et sur des modèles animaux qui ont montré qu'il permet d'éviter l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes intra-épithéliaux et l'atrophie villositaire. Il est non absorbable et possède un bon profil de sécurité pour l'usage animal. Aujourd'hui ce polymère est testé en étude de phase II.

#### **V.2.1.4. Modulation de la perméabilité intestinale**

Plusieurs études ont montré que la gliadine peut causer directement des dysfonctionnements de la barrière épithéliale lors de sa reconnaissance avec le récepteur CXCR3 qui régule la fonction des jonctions serrées. Les lésions épithéliales de la maladie cœliaque sont responsables d'une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale donc d'une diminution de sa fonction barrière qui se traduit par l'augmentation du passage de la gliadine dans la lamina propria. Une protéine impliquée dans cette barrière est la zonuline. Pour pénétrer dans la lamina propria la gliadine se lie aux récepteur CXCR3. Le gluten induit une augmentation de l'expression de la zonuline et par conséquent une augmentation de la perméabilité intestinale. C'est pourquoi les antagonistes de la zonuline ont été proposés comme future thérapie de la maladie cœliaque. Le larazotide acétate (AT-1001) est un octapeptide dérivé de la zonuline de *Vibrio cholerae* qui inhibe localement l'ouverture des jonctions serrées de la muqueuse intestinale. *In vitro* cette molécule empêche le

désassemblage des jonctions serrées de l'intestin et bloque la translocation de la gliadine. Dans les modèles animaux il normalise le taux de protéines des jonctions serrées et diminue le recrutement des macrophages induit par la gliadine.

Récemment une étude clinique de phase II a étudié l'efficacité et la sécurité du larazotide acétate chez les patients présentant toujours des symptômes malgré un régime sans gluten bien suivi. La dose de 0,5 mg a amélioré les symptômes et réduit le nombre de jours où le patient se sentait symptomatique ressentant des douleurs abdominales ou des migraines et de la fatigue. (47) Ces résultats seront réévalués dans de prochaines études.

#### **V.2.1.5. Vaccination**

Un vaccin constitué de plusieurs des peptides les plus immunogènes du gluten est actuellement en évaluation. Comme les épitopes reconnus du gluten ne sont pas les mêmes en fonction que le patient présente un haplotype HLA DQ2 ou DQ8, il faudra réaliser deux vaccins différents en fonction de l'haplotype HLA des patients, un adressé aux patients cœliaques HLA DQ2 et un autre pour les patients HLA DQ8. La phase I a montré que le mélange était bien toléré chez les sujets HLA DQ2 sans manifestations cliniques d'une éventuelle intolérance au gluten. (47) Une phase II nous en dira prochainement plus sur l'efficacité de ce vaccin notamment s'il va induire une tolérance des lymphocytes T spécifiques du gluten dans la muqueuse intestinale.

#### **V.2.1.6. Blocage de l'infiltration de la muqueuse par les lymphocytes**

Le Vercirnon est un antagoniste du récepteur CCR9 exprimé sur les lymphocytes T et B et sur lequel se fixe une chimiokine ayant pour effet de ramener les lymphocytes activés dans la muqueuse intestinale. En étude pour le traitement de la maladie de Crohn, on s'est aperçue qu'il induit une tolérance orale au gluten en diminuant l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes T.

#### **V.2.1.7. L'ankylostome**

*Necator americanus* possède la capacité de supprimer la sécrétion d'IFN $\gamma$  induite par le gluten, d'IL 17 et d'IL 23 et augmente l'expression des cytokines immunosuppressives IL-10 et TGF  $\beta$  chez les patients cœliaques.

Une étude menée sur 12 patients cœliaques inoculés par *Necator americanus* montre que la thérapie par les helminthes induit une tolérance au gluten, améliore la qualité de vie, réduit l'inflammation intestinale, l'expression d'IFN $\gamma$  et augmente le nombre de lymphocytes T régulateurs. (47) Cette étude montre que l'infestation des patients avec l'ankylostome leur permettent de tolérer des doses de gluten sans que les villosités intestinales ne s'atrophient encore davantage.

Les patients inoculés avec *Necator americanus* et recevant une dose de 1 gramme de gluten n'ont pas montré de déclin du ratio cryptes /villosités (profondeur des cryptes sur hauteur des villosités). De plus une diminution du taux d'IgA anti transglutaminase 2 après une exposition à 3 grammes de gluten a même été observée. (47)

Il a été admis qu'une nouvelle étude de cette approche thérapeutique devrait être menée chez des patients présentant une exposition occasionnelle au gluten. Cependant, quelques effets secondaires associés à cette thérapie, comme une anémie, doivent être anticipés.

## V.2.2. Thérapies en études précliniques

### V.2.2.1. Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine

Il s'agit d'une stratégie encore hypothétique qui consiste à inhiber la translocation de l'IgA anti-gliadine qui se fixe sur le récepteur CD71 à la transferrine par des anticorps anti CD71. Mais cette voie n'a pas encore été explorée, elle le sera certainement dans les projets futurs.

### V.2.2.2. Probiotiques aidant à la protéolyse du gluten

Les bactéries de la flore intestinale ont démontré leur rôle immunologique important dans le développement de pathologies du GALT, dans la polarisation de la réponse immunitaire et dans la colonisation par les bactéries pathogènes.

Des anomalies de la flore intestinale ont été mises en évidence chez les patients cœliaques suivant un régime sans gluten. D'où la suggestion de mettre en place une thérapie basée sur les probiotiques dans la maladie cœliaque.

Les résultats d'études menées *in vitro* ont montré que diverses bactéries comme *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* ont la capacité d'hydrolyser la gliadine du gluten en cassant la liaison proline/glutamine (47) en les transformant en d'autres peptides moins immunogènes et soulageant ainsi les symptômes. Cependant cela n'a pas encore montré un effet sur la perméabilité intestinale.

### V.2.2.3. Inhibiteurs de la transglutaminase 2

L'activité catalytique de déamidation du gluten par la transglutaminase 2 est une étape essentielle pour une bonne présentation antigénique des peptides de la gliadine au système HLA. L'inhibition de cette enzyme est une thérapie potentielle qui pourrait donc atténuer la réponse inflammatoire dans la maladie cœliaque. Un nombre important de classes de molécules qui pourraient inhiber la Tg2 a été développé incluant des inhibiteurs irréversibles qui possèdent une structure de thiadiazole, d'époxyde, de dihydroisoxazole ou de thienopyrimidines. Pour le moment l'inhibiteur le plus évalué est le 3 bromo-4,5-dihydroisoxazole.

La Tg2 est une des neuf transaminases homologues qui catalyse les modifications post-traductionnelles des résidus glutamine sur les peptides cibles ou les protéines. Donc la conception d'un inhibiteur de Tg2 doit minimiser la réactivité avec d'autres isoformes de la transglutaminase. Une inhibition de la Tg1 provoquerait des dysfonctionnements de la barrière cutanée, une inhibition de la Tg3 serait responsable d'un risque accru de carcinome des cellules basales.

Deux inhibiteurs irréversibles ont été étudiés : R281 et R283. Le résultat est qu'ils sont capables de diminuer la sécrétion d'IL-15 et de diminuer la prolifération des cellules des cryptes.

### V.2.2.4. Inhibiteurs d'HLA

La présence de l'HLA DQ2 ou DQ8 sur les cellules présentatrices d'antigènes est le facteur génétique le plus significatif dans la prédisposition d'un individu à la maladie cœliaque bien que la présence de ces haplotypes n'est pas suffisante pour le développement

de cette maladie. L'inhibition de la fixation du gluten sur les molécules d'HLA DQ2 ou DQ8 représente une stratégie potentielle pour réduire la sévérité des effets toxiques du gluten. Des peptides ont été synthétisés pour cibler la molécule HLA DQ2 comme un analogue du gluten dans lequel les résidus proline sont remplacés par des azidoprolines mais les ligands ont montré une efficacité limitée dans la réduction de l'activation des cellules T. Les ligands ont beau être 50 fois plus fins que le plus fin des peptides du gluten, cela demeure toujours insuffisant pour atténuer l'activation des cellules T.

L'application de cette méthode à tous les patients cœliaques nécessiterait de développer aussi des inhibiteurs de l'haplotype HLA DQ8 puisque les peptides liés par ces 2 molécules n'ont pas la même structure.

#### **V.2.2.5. Contrôler la réponse inflammatoire**

Il s'agit d'induire la suppression des lymphocytes T spécifiques du gluten par une thérapie basée sur les anticorps. Deux études ont évalué l'efficacité de l'anticorps monoclonal infliximab pour traiter les patients avec une maladie cœliaque réfractaire et une amélioration histologique a été constatée dans ces 2 études. (47) Mais encore d'autres études sont nécessaires pour démontrer l'utilité des anticorps anti TNF.

Les anticorps anti-IFN $\gamma$ , la cytokine pro-inflammatoire dominante produite lors de l'exposition au gluten par les cellules T, peut aussi être utile dans le traitement de la maladie cœliaque.

Enfin une autre stratégie est d'inhiber le corécepteur CD3 du lymphocyte T par des anticorps anti-CD3. Cette approche a déjà été évaluée pour le traitement de la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le diabète de type 1 c'est pourquoi il se peut qu'elle offre un profil intéressant pour le traitement de la maladie cœliaque.

La raison pour laquelle l'utilisation potentielle de cette approche est réservée est le fait que les cellules T effectrices des patients cœliaques deviennent résistantes à la suppression par les cellules T régulatrices.

#### **V.2.2.6. Cibler les lymphocytes B**

En plus de supprimer les lymphocytes T spécifiques au gluten les thérapies ciblant les lymphocytes B spécifiques ont un bon potentiel pour le traitement de la maladie cœliaque. De précédentes études (47) ont démontré un avantage clinique en inactivant les cellules B avec des anticorps anti CD-20 dans le contexte d'autres troubles HLA associés incluant la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque et le diabète de type 1. Comme les cellules B jouent un rôle dans la pathogénie de la maladie cœliaque, puisque des cellules B spécifiques au gluten et à la transglutaminase 2 ont le pouvoir de présenter les peptides aux lymphocytes T, le récepteur CD-20 fait une cible attirante. Mais pour l'instant les approches ont été en grande partie infructueuses.

#### **V.2.2.7. Inhibition de l'IL-15**

L'IL-15 joue un rôle critique dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. Sa surexpression ainsi que ses effets pro-inflammatoires conduisent à la dérégulation des lymphocytes intra-épithéliaux qui mène à l'atrophie villositaire. Dans un modèle de souris transgéniques qui sur-expriment l'IL-15 dans la lamina propria, les anticorps qui ciblent l'IL-15 ont empêché la constitution des lésions intestinales ce qui en fait une thérapie intéressante pour les patients cœliaques. (46) En utilisant des biopsies de l'intestin proximal de patients

cœliaques, les anticorps anti IL-15 ont annulé la surexpression des molécules MICA par les cellules épithéliales induite par le gluten et ont neutralisé l'apoptose des entérocytes. De plus les anticorps anti IL-15 ont montré une réduction de la réponse immunitaire adaptative. (47) Toutes ces observations suggèrent que la thérapie par les anticorps anti IL-15 peut être bénéfique chez les patients cœliaques.

### V.2.2.8. Inhibition de protéases pro-inflammatoires : Elafin

L'Elafin est une sérine protéase qui, administrée chez les patients cœliaques, empêche l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes intra-épithéliaux. De plus elafin a montré des propriétés antagonistes de la transglutaminase 2 *in vitro* qui pourraient ainsi diminuer l'antigénicité du gluten. (46) Mais ce peptide est encore en phase de découverte. Des recherches seront menées pour élucider son mode d'action ou rechercher d'autres inhibiteurs.

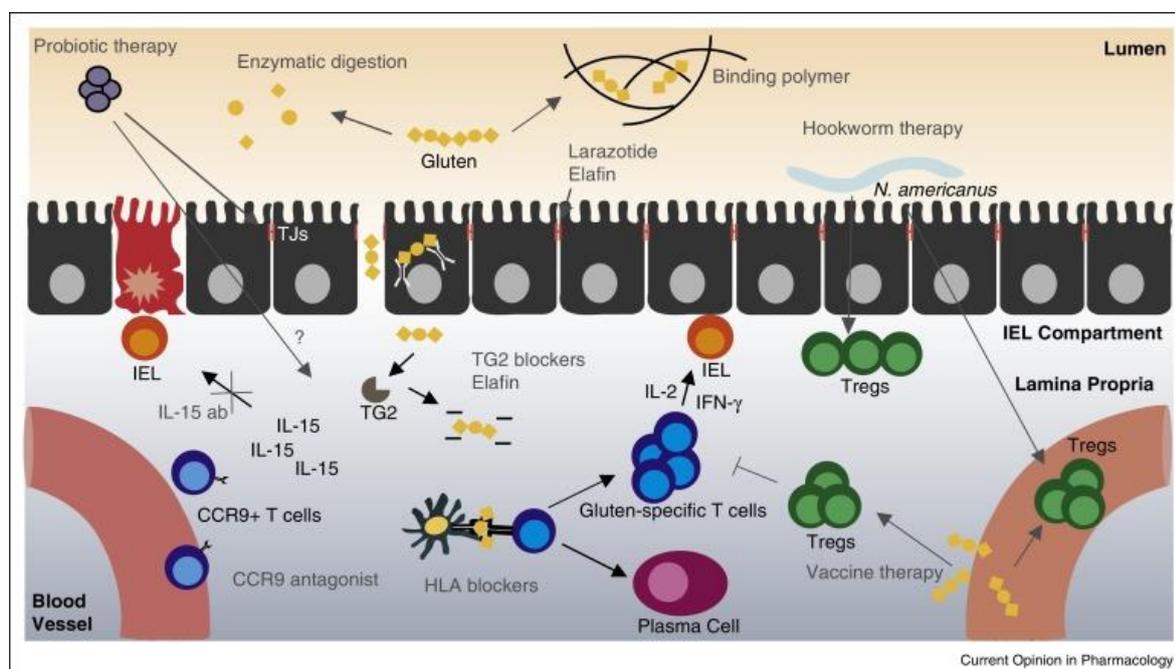


Figure 36 : Mécanisme d'action des thérapies alternatives à la maladie cœliaque. (46)

Ce tableau nous récapitule l'étendue des découvertes et des études actuellement menées pour rechercher un traitement médicamenteux à la maladie cœliaque.

Tableau 13 : Thérapies potentielles pour la maladie cœliaque (47)				
Mode of action	Compound	Compound class	Company/university	Status
Topical steroid	Budesonide	Small molecule	Generic drug	Approved
Topical steroid	Prednisolone	Small molecule	Generic drug	Phase II
Glutenase	ALV003	Enzyme	Alvine, USA	Phase IIb
Glutenase	AN-PEP	Enzyme	DSM, Netherlands	Phase I + II

<b>Glutenase</b>	STAN1 (enzyme supplements)	Enzyme	Heim Pal Childrens Hospital, Hungary	<b>Phase I + II</b>
<b>Zonulin antagonist</b>	AT-1001	Peptide	Alba, USA	<b>Phase IIb</b>
<b>CCR9 antagonist</b>	CCX282-B	Small molecule	ChemoCentryx, USA	<b>Phase II</b>
<b>Immune modulation</b>	<i>Necator americanus</i>	Parasite	Princess Alexandra Hospital, Australia	<b>Phase II</b>
<b>Peptide vaccination</b>	Nexvax2	Peptide	Nexpep, Australia	<b>Phase I</b>
<b>Anti-IL-15</b>	AMG 714	Monoclonal antibody	Amgen, USA	<b>Phase II in RA, psoriasis, (discont.)</b>
<b>Anti-IFN-<math>\gamma</math></b>	Fontolizumab	Monoclonal antibody	PDL and Biogen Idec, USA	<b>Phase II in IBD, (discont.)</b>
<b>Anti-CD3</b>	Visilizumab	Monoclonal antibody	Facet, USA	<b>Phase II in UC, GvHD (discont.)</b>
<b>Anti-CD3</b>	Teplizumab	Monoclonal antibody	MacroGenics, USA	<b>Phase II in T1D</b>
<b>Anti-CD3</b>	Otelixizumab	Monoclonal antibody	Tolerx, USA	<b>Phase III in T1D</b>
<b>Anti-CD20</b>	Rituximab	Monoclonal antibody	Biogen Idec, USA	<b>Approved</b>
<b>Anti-CD20</b>	Tositumab	Monoclonal antibody	GlaxoSmithKline, USA	<b>Approved</b>
<b>Anti-CD20</b>	Ibritumomab	Monoclonal antibody	Spectrum, USA	<b>Approved</b>
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	Infliximab	Monoclonal antibody	Janssen Biotech, USA	<b>Approved</b>
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	Certolizumab	Monoclonal antibody	UCB, USA	<b>Approved</b>
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	Adalimumab	Monoclonal antibody	AbbVie, USA	<b>Approved</b>
<b>Anti-integrin <math>\alpha 4\beta 7</math></b>	Vedolizumab	Monoclonal antibody	Millennium Pharmaceuticals, USA	<b>Approved</b>
<b>IL-2/IL-15R Beta</b>	Hu-Mik- Beta-1	Monoclonal antibody	National Cancer Institute, USA	<b>Phase I</b>
<b>Anti-gluten</b>	AGY	Polyclonal antibody	Igy, Canada	<b>Phase I</b>
<b>Pancrelipase</b>	Creon	Enzyme cocktail	Sheffield Teaching Hospitals, UK	<b>Phase 4</b>

<b>TG2 inhibitor</b>	Dihydroisoxazoles	Small molecule	Sitari Pharmaceuticals, USA	<b>Discovery</b>
<b>TG2 inhibitor</b>	ZED-101	Small molecule	Zedira, Germany	<b>Discovery</b>
<b>TG2 inhibitor</b>	Cinnamoyl triazoles	Small molecule	University of Montreal, Canada	<b>Discovery</b>
<b>HLA-DQ2 blocker</b>	Dimeric analogue of gluten peptide	Peptide	Stanford University, USA & University of Oslo, Norway	<b>Discovery</b>
<b>HLA-DQ2 blocker</b>	Azidoproline analogue of gluten peptide	Peptide	Leiden University, Netherlands	<b>Discovery</b>
<b>Gluten tolerization</b>	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Probiotic	Universidad de Buenos Aires, Argentina	<b>Exploratory</b>
<b>Gluten tolerization</b>	Genetically modified <i>Lactococcus lactis</i>	Probiotic	ActoGeniX, Belgium	<b>Discovery</b>
<b>Gluten-sequestering polymers</b>	P(HEMA-co-SS) (BL-7010)	Polymer resin	University of Montreal, Canada	<b>Phase I + II</b>

La recherche s'intéresse à la maladie cœliaque et aujourd'hui de nombreuses thérapies sont à l'étude et nous laissent entrevoir qu'un jour un traitement médicamenteux sera disponible. Cependant peu d'entre elles risquent de déboucher un jour sur un traitement, il faudra donc encore être patient avant de pouvoir les utiliser chez les malades. Des études doivent encore être menées pour confirmer leur efficacité et leur sécurité d'emploi.

## **VI. Les soutiens du patient cœliaque**

Aujourd'hui le patient ne reste plus seul face à sa maladie il peut compter sur le soutien du corps médical représenté par le gastro-entérologue, le médecin nutritionniste et le pharmacien. Egalement sur l'accompagnement réalisé par les associations de patients qui permettent aux personnes nouvellement diagnostiqué de partager leur ressenti et leurs craintes avec d'autres dans le même cas qu'elles. Enfin le patient pourra compter sur les commerces de proximités (boulangerie, restaurant, épicerie) pour trouver des produits et des plats sans gluten autour de chez lui à condition qu'ils soient transparents sur leur mode de fabrication.

### ***VI.1. Le gastro-entérologue***

Il s'agit du professionnel de santé qui a mis un nom sur les symptômes que ressent le patient depuis probablement des années, celui qui a fait toutes les investigations nécessaires pour poser le diagnostic et a accompagné le patient et sa famille durant cette étape. Il a également donné les premières grandes lignes du traitement de cette pathologie et oriente vers d'autres professionnels de santé compétant pour la mise en place du régime.

### ***VI.2. Le diététicien ou le médecin nutritionniste***

Un diététicien habitué à expliquer les modalités du régime sans gluten donnera les conseils nécessaires aux patients pour réaménager leur cuisine et apprendre à cuisiner en évitant les contaminations avec d'autres produits contenant du gluten. Il pourra leur donner des recettes simples sans gluten. De plus il remettra aux patients une liste des aliments interdits et autorisés. Il leur apprendra également à lire les étiquettes et à proscrire les préparations contenant du gluten. Le diététicien doit montrer aux patients que concilier régime sans gluten et équilibre alimentaire est possible et pourra informer et former l'entourage pour éviter les risques d'entorse au régime. Le plus souvent, il sera nécessaire de revoir le diététicien pour préciser les points pouvant prêter à confusion et répondre aux interrogations du patient. Le nutritionniste, avec son statut de médecin, a la possibilité en plus de prescrire des examens, des analyses ou des médicaments.

### ***VI.3. Le pharmacien***

#### **VI.3.1. Le dialogue et les conseils**

Parce qu'il est un professionnel de santé de proximité le pharmacien est un interlocuteur privilégié, toujours disponible pour répondre aux interrogations du patient. Lorsqu'il vend un autotest diagnostic il doit rappeler au patient qu'il ne remplace pas un diagnostic biologique et qu'il devra absolument consulter un médecin en cas de positivité du test. En effet l'instauration d'un régime sans gluten avant tout diagnostic diminuerait les chances de pouvoir le poser. Il peut, de plus, rappeler les conseils en matière de cuisine et d'aliments interdits une fois le diagnostic posé, s'intéresser au vécu de la maladie et apporter ainsi son soutien. Rassurer le patient est essentiel, il ne doit pas rester seul avec sa maladie, le pharmacien ainsi que les autres professionnels de santé doivent l'inciter à prendre contact avec des associations de patients notamment l'AFDIAG qui propose de nombreux guides et conseils pour faciliter la vie des patients cœliaques au quotidien.

## VI.3.2. La délivrance des médicaments

### VI.3.2.1. Les excipients à base de blé

De nombreux médicaments contiennent du gluten sous forme d'excipient. Il existe 7 excipients conçus à partir du blé :

- BLE GERME HUILE
- BLE FARINE
- BLE TENDRE AMIDON
- BLE AMIDON
- GLUTEN
- BLE TENDRE FARINE
- AMIDON E1450 SODIUM OCTENYL SUCCINATE

Ces excipients sont classés comme excipients à effet notoire à l'exception de l'huile de germe de blé.

L'amidon de blé est utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme excipient parce qu'il présente des fonctions intéressantes. Il peut être incorporé en tant que :

- Diluant
- Lubrifiant
- Délitant
- Liant

Un diluant est un excipient que l'on ajoute au principe actif pour obtenir une masse suffisante pour fabriquer des comprimés de poids déterminé, il joue un rôle de remplissage.

Les agents lubrifiants sont utilisés soit pour assurer une régularité d'écoulement de la poudre dans la machine qui sert à fabriquer les comprimés soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons de la machine soit pour améliorer les transmissions des pressions au sein de la masse de la poudre lors de l'étape de compression.

Les délitants accélèrent la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs.

Le rôle d'un liant est de lier les particules de principe actif et d'excipient entre elle afin d'obtenir un comprimé compact, non friable.

### VI.3.2.2. Rechercher la présence de gluten en pratique

Dans l'exercice officinal au quotidien le pharmacien peut s'aider de la base de données Thériaque pour délivrer un médicament à un patient cœliaque en toute sécurité. En effet cette base de données permet de vérifier l'absence ou la présence d'un excipient dans un médicament.

Pour rechercher la présence de blé dans un médicament [Figure 37] la procédure est la suivante :

- Ouvrir Thériaque ;

- Le logiciel s'ouvre par défaut sur Accueil → Rubrique Recherche simple ;
- Sélectionner la méthode de recherche rapide ;
- Sélectionner « Excipient » dans le critère de recherche ;
- Taper « BLE » dans le champ situé juste en dessous, cliquer sur le libellé BLE (excipient père) qui s'affiche ;
- Il suffit ensuite de cliquer soit sur « Liste d'excipients » soit sur « Liste des spécialités ».

Figure 37 : Accueil de la base de données Thériaque.

### VI.3.2.3. Les spécialités à base d'amidon de blé

➤ En cliquant sur « Liste de spécialités » on peut consulter la liste des 181 spécialités pharmaceutiques contenant un excipient à base de blé à ce jour.

Parmi ces 181 spécialités :

- 179 contiennent l'excipient dénommé BLE AMIDON
- 2 contiennent l'excipient dénommé AMIDON E1450 SODIUM OCTENYL SUCCINATE présent sous le nom « amidon modifié » dans la notice de ces médicaments.

L'amidon de blé est recensé comme excipient à effet notoire dans la liste publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). (Annexe 5). En 1999 les médicaments contenant de l'amidon de blé comme excipient étaient contre-indiqués chez les patients souffrant d'une intolérance au gluten mais les recommandations 2008 stipulent que l'amidon de blé peut contenir du gluten mais seulement à l'état de trace et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque. Cet excipient est uniquement contre-indiqué en cas d'allergie avérée au blé quel que soit la quantité contenue dans le médicament.

✓ Exemple du DOLIPRANE 500mg comprimés :

➤ **Composition.** Paracétamol ..... 500 mg pour un comprimé.  
**Excipients à effet notoire :** amidon de blé (traces de gluten), lactose.

➤ **Mode et voie d'administration.** Voie orale. Avaler tel quel avec une boisson (eau, lait, jus de fruits). **La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car il peut avaler de travers et s'étouffer. Utiliser une autre forme.**

Figure 38 : Conditionnement tertiaire du Doliprane 500mg comprimés.

Le conditionnement tertiaire du Doliprane 500mg comprimés [Figure 38] renseigne bien la présence d'un excipient à effet notoire dans la spécialité qu'est l'amidon de blé.

**NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR**

**Doliprane® 500mg** Boîte de 16 comprimés à avaler  
Adulte et enfant à partir de 27 kg  
PARACÉTAMOL SANOFI

Doliprane appartient à la famille des **antalgiques** (contre la douleur) et des **antipyrétiques** (contre la fièvre).  
Doliprane contient du paracétamol (principe actif).  
Doliprane soulage des douleurs d'intensité légère ou modérée et fait baisser la fièvre.

**AVANT DE PRENDRE DOLIPRANE 500 mg**

**Indications**  
Prenez Doliprane en cas de fièvre ou douleurs telles que :  
- maux de tête,  
- états grippaux, courbatures,  
- douleurs dentaires,  
- règles douloureuses.

**Contre-indications**  
**Ne prenez jamais Doliprane** en cas de :  
- Allergie au paracétamol ou à l'un des autres composants (voir « Composition »).  
- Maladie grave du foie.  
- Allergie au blé. Cependant, Doliprane peut être pris en cas de maladie cœliaque car l'amidon de blé peut contenir du gluten mais seulement à l'état de trace.  
- Enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route et d'étouffement).

**Précautions d'emploi**  
**Consultez votre médecin avant de prendre Doliprane :**  
- Si vous faites partie des patients pour lesquels la dose maximale de paracétamol est de 3 g/jour (voir « Dose maximale chez l'adulte »).  
- en cas d'intolérance à certains sucres (maladies héréditaires rares).

**Interactions**  
**Consultez votre médecin**, si vous prenez déjà un anticoagulant par voie orale. La prise de Doliprane aux doses maximales (4g/jour) pendant plus de 4 jours nécessite une surveillance renforcée de l'INR. **Vérifiez** que vous ne prenez pas d'autres médicaments contenant du paracétamol afin de ne pas dépasser la dose recommandée de paracétamol par jour. **Demandez l'avis** de votre médecin ou de votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments.

**Composition**  
Paracétamol, lactose (sucre se décomposant en galactose et en fructose), amidon de blé, amidon pré-gélatinisé, talc, carboxyméthylamidon, stéarate de magnésium.

**Grossesse / Allaitement**  
Vous pouvez utiliser Doliprane pendant la grossesse ou l'allaitement dans les conditions normales d'utilisation.

92B0341B

Figure 39 : Notice du Doliprane 500mg comprimés.

La notice du Doliprane 500mg [Figure 39] stipule bien dans la partie contre-indications que « Doliprane peut être pris en cas de maladie cœliaque car l'amidon de blé peut contenir du gluten mais seulement à l'état de trace. »

Théoriquement il est donc possible de dispenser à un patient cœliaque un médicament à base d'amidon de blé mais pour des raisons de sécurité optimale il convient au pharmacien de l'éviter au possible. Il peut donc être intéressant de retrouver la liste des 181 spécialités contenant un excipient à base de blé. Cette liste est disponible en Annexe 6.

### VI.3.2.4. Modification de l'absorption des médicaments

Une étude réalisée en 2012 a identifié plusieurs anomalies d'absorption de médicaments chez les patients cœliaques. (48) En effet, ces derniers présentent une modification de la physiologie de l'appareil digestif incluant :

- une augmentation de la perméabilité intestinale,
- une modification du pH intraluminal qui devient plus alcalin. Par conséquent l'absorption des bases faibles, qui constituent la majorité des médicaments, peut être augmentée,
- une surface d'absorption réduite due à la destruction des microvillosités,
- les diarrhées rencontrées dans la maladie cœliaque sont associées à une augmentation de la motilité du tractus intestinal et peut conduire à une diminution du temps de séjour du médicament dans l'organisme donc une diminution de l'absorption,

- une diminution des cytochromes P450 notamment les CYP 3A pour le métabolisme des médicaments peut réduire l'effet de premier passage hépatique et donc augmenter les taux du médicament dans la circulation systémique. Les patients présentant une maladie cœliaque et qui sont traités par une statine auront théoriquement une augmentation du risque de survenue de myopathie du fait de l'augmentation de l'absorption et une concentration sanguine plus élevée due à une réduction des taux de CYP3A4. Mais ceci reste théorique car n'a encore jamais été étudié chez les malades cœliaques.

Tous ces phénomènes peuvent être la cause d'une altération de l'absorption de médicaments.

Un petit nombre d'étude montre à ce jour une altération de l'absorption de médicaments se traduisant par : (48)

- Une diminution de l'absorption du paracétamol chez les patients cœliaques donc un plus petit pic plasmatique. Cette diminution est encore plus importante chez les patients nouvellement diagnostiqués et non traités.
- L'absorption globale de l'aspirine ne serait pas changée : on retrouve les mêmes concentrations sanguines chez les patients cœliaques et non cœliaques, la différence réside dans le fait que la durée d'absorption de l'aspirine est plus élevée chez les patients cœliaques.
- Une augmentation de l'absorption de propranolol (médicament soluble dans les lipides et absorption passive presque complète dans le jéjunum proximal). Les études ont montré que chez les patients cœliaques l'absorption globale du propranolol a été préservée mais l'absorption par le jéjunum proximal a été réduite. Les chercheurs ont donc conclu à une compensation du mécanisme d'absorption par une absorption distale accrue le long de l'intestin. En effet le propranolol étant un médicament basique il est plus absorbé chez les patients cœliaques qui présentent un pH plus alcalin.
- Une augmentation de l'absorption de la clindamycine, du sulfaméthoxazole et du triméthoprime, une diminution de l'absorption de l'amoxicilline et le retard du pic plasmatique de la rifampicine chez les patients cœliaques. Aucune différence de l'absorption d'ampicilline et d'érythromycine. Mais à ce jour nous n'avons pas vraiment d'explication, l'étude de l'absorption des antibiotiques chez les patients cœliaques a créé plus de questions que de réponses.
- La lévothyroxine est connue pour se lier à certains médicaments aboutissant à la formation d'un complexe insoluble et non absorbable. Beaucoup de médicaments fréquemment prescrits chez les patients cœliaques comme le sulfate ferreux, le carbonate de calcium et les inhibiteurs de pompe à proton sont connus pour gêner l'absorption de la lévothyroxine par un mécanisme de chélation ou de diminution de la sécrétion acide gastrique. L'absorption de lévothyroxine s'effectue dans le jéjunum et l'iléon. Chez les patients cœliaques une augmentation de la dose de lévothyroxine est nécessaire.

Ces résultats peuvent donc avoir un impact sur l'efficacité des médicaments et leur toxicité. Cependant ils restent à confirmer par d'autres études en raison de la réalisation sur un trop petit échantillon de malades.

#### *VI.4. L'association Française des Intolérants au gluten : AFDIAG*

L'AFDIAG a été fondé en 1989 par des bénévoles. Il s'agit d'une association gérée par des patients cœliaques ou des parents d'enfants cœliaques. Elle compte aujourd'hui environ 6000 familles adhérentes. Elle est épaulée par un Comité Médical et communique beaucoup avec le Groupe d'Etude et de Recherche sur la Maladie Cœliaque (GERMC).

Elle a pour objectif d'informer, aider et défendre les intérêts des intolérants au gluten, collaborer avec les professions médicales, les instances gouvernementales, les industriels de l'agroalimentaire, les fabricants et distributeurs de produits diététiques sans gluten et les professionnels de la restauration.

L'association représente une vraie aide au quotidien pour les patients en leur fournissant la liste des produits et aliments sans gluten et la liste des médicaments qui en contiennent.

Elle offre divers services à ses adhérents :

- des permanences téléphoniques pour répondre rapidement à toute question ;
- un magazine trimestriel « AFDIAG Infos » ;
- des publications et mise à jour de livrets (le Régime sans gluten en quelques mots (édition janvier 2013), le Petit Recueil de recettes faciles et rapides (édition 2011), le Guide de prise en charge des Produits sans gluten, le Répertoire des produits revêtus du logo « épi de blé barré dans un cercle » (édition 2014), le Guide des ados) ;
- un site Internet et un forum privé ;
- des colloques médicaux ;
- des comptes rendus annuels des colloques médicaux ;
- des réunions dans les régions ;
- des ateliers de cuisine (ateliers pâte à pain, pâte à tarte) ;
- des stages d'éducation nutritionnelle pour les enfants, adolescents, jeunes adultes et familles ;
- des séjours sportifs (randonnées, treks) ;
- des formations (délégués de l'Association, Ecoles d'Ingénieur en agro-santé, Industriels, Professionnels...)

Cependant la majorité des ateliers se déroulent au siège de l'association, à Paris.

Le site internet disponible sur [www.afdiag.fr](http://www.afdiag.fr) s'adresse à toute la famille. Ainsi il comporte un espace enfant avec un dessin animé explicatif de la maladie cœliaque et de son diagnostic.

Les guides destinés aux adhérents :

- Journal AFDIAG Infos : magazine d'informations trimestriel de l'association
- Les comptes rendus annuels des colloques médicaux



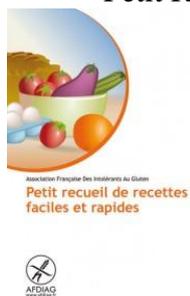
- Le régime sans gluten en quelques mots



- Guide de remboursement des produits sans gluten



- Petit Recueil de recettes faciles et rapides



- Répertoire des produits revêtus du logo « épi de blé barré »



- Guide pour les ados



- Guide pratique de la cuisine collective sans gluten + affiche (Annexe 6)



- Dépliant Bien diagnostiquer l'intolérance au gluten



### ***VI.5. Le Projet d'accueil individualisé adapté à l'enfant intolérant au gluten***

Le projet d'accueil individualisé (PAI) organise la vie quotidienne de l'enfant ou de l'adolescent atteint de troubles de la santé tels qu'une pathologie chronique, une allergie ou une intolérance alimentaire en établissement. Il précise ses besoins thérapeutiques (traitement, régime alimentaire...) pour permettre d'assurer sa sécurité et compenser les inconvénients liés à son état de santé. (49) Il permet de tout mettre en œuvre pour éviter l'exclusion de l'enfant et lui permettre de vivre normalement avec ses camarades ainsi dans le cadre de la maladie cœliaque le PAI va permettre à l'enfant de manger à la cantine comme les autres mais avec un repas qui sera adapté à sa pathologie c'est-à-dire sans gluten. Les personnes appelées à s'occuper de l'enfant cœliaque doivent donc être informées des aliments à éviter.

Le PAI est un document écrit qui permet de préciser les adaptations à apporter à la vie de l'enfant ou de l'adolescent en collectivité (crèche, école, collège, lycée, centre de loisirs). Il peut concerner la vie scolaire mais aussi périscolaire, et se nomme ainsi parfois PAIP (projet d'accueil individualisé périscolaire).

Il est élaboré à la demande de la famille, ou avec son accord et sa participation, par le chef d'établissement à partir des besoins thérapeutiques de l'enfant ou l'adolescent. Ces éléments sont précisés dans l'ordonnance signée du médecin qui suit l'enfant ou l'adolescent dans le cadre de sa pathologie.

Le PAI dans le cadre de la maladie cœliaque doit notamment contenir des informations sur le régime alimentaire à appliquer,

Le PAI concerne :

- les parents et l'enfant (même très jeune, il est acteur de ce qui va être mis en place pour lui)
- le directeur de la structure qui coordonne la mise en place du PAI
- le personnel qui suit l'enfant au cours de la journée

- le médecin et/ou l'infirmière de l'Éducation nationale ou de l'institution : ils sont les interlocuteurs et les médiateurs privilégiés pouvant aider dans les démarches auprès des personnels, même dans les situations complexes
- le médecin traitant de l'enfant dont le rôle est essentiel : les parents d'enfants cœliaques sont souvent très anxieux et ils ont deux craintes : celle de voir refuser leur enfant à l'école et celle d'un problème si leur enfant consomme un aliment « interdit ». Un enfant cœliaque est en bonne santé et rien ne le distingue d'un autre enfant si les personnels ne sont pas informés. Il est donc capital que le médecin qui suit l'enfant les conseille au mieux et fasse le relais avec le médecin scolaire pour définir avec précision les conditions d'accueil à l'école
- un représentant de la commune, qui est associé dès le début de la concertation : cela permet d'assurer une cohérence dans les modalités réglant les différents moments de la vie de l'enfant
- Enfin, toute autre personne-ressource choisie par la famille

Le plan d'accueil individualisé contribue à apaiser les familles qui comprennent que leur enfant est bien pris en charge et à responsabiliser ces derniers sur leur pathologie.

## Conclusion

L'augmentation du nombre de cas ces dernières années peut s'expliquer par l'amélioration du dépistage, qui s'effectue sur une population ciblée, et des techniques diagnostiques. La découverte des anticorps anti-transglutaminase de type 2 a permis un vrai bond en avant. La biopsie duodénale reste indispensable chez l'adulte alors qu'elle peut être remplacée par un typage HLA chez l'enfant.

Mais à ce jour la maladie cœliaque ne semble pas avoir encore livré tous ses secrets. Certes nous connaissons désormais le mécanisme immunologique cependant, au sujet de la prédisposition génétique, il semblerait que des gènes non HLA seraient également impliqués, de plus les dernières constatations semblent remettre finalement en cause l'intérêt de l'allaitement maternel sur le développement de la maladie cœliaque. On a également évoqué une possible relation avec un dérèglement du microbiote intestinal sans plus de précision. Est-ce le dérèglement de la flore bactérienne qui provoque l'apparition de la maladie cœliaque ou est-ce la maladie qui provoque ce déséquilibre de flore ?

Ce qui est sûr c'est que le régime sans gluten reste le seul traitement actuel de la maladie cœliaque avec toutes ses difficultés, ses contraintes au quotidien à la fois pour le patient mais aussi pour son entourage qui peut se sentir démuni face à sa difficulté et son impact sur la qualité de vie. La prise en charge des aliments diététiques sans gluten par l'assurance maladie reste médiocre, un effort devrait être envisagé, mais notons tout de même que la France est le seul pays à offrir un remboursement partiel de ces produits. Ce faible taux de remboursement pourrait également être à l'origine d'un sous-diagnostic, les patients ne voulant pas faire la biopsie intestinale pour prétendre à cette faible somme, ils commencent leur régime sans gluten que sur la seule base des anticorps positifs de la maladie cœliaque.

Le pharmacien, par sa proximité et sa disponibilité pour les patients, a un rôle à jouer pour améliorer le diagnostic de cette pathologie. En cas d'autotest positif il doit orienter le patient vers un médecin et lui rappeler de ne pas débiter un régime sans gluten sans avoir préalablement mené les investigations cliniques et biologiques nécessaires sous peine de ne jamais pouvoir poser le diagnostic. Le patient pourra, enfin, trouver une oreille attentive auprès de son pharmacien qui veillera à ne lui délivrer que des médicaments sans amidon de blé, si possible, pour éviter tout risque de réapparition des symptômes si invalidants.

L'espoir est que, dans les années futures, un nouveau traitement médicamenteux soit disponible pour soulager les patients qui ne répondent que partiellement au régime sans gluten. De nombreuses thérapies sont aujourd'hui à l'étude mais sûrement très peu arriveront au bout. Des pistes sérieuses sont envisagées avec notamment l'administration orale d'enzymes capables d'hydrolyser le gluten ou bien l'utilisation de la zonuline qui est capable de diminuer la perméabilité intestinale. Les chercheurs se tournent aussi sur le développement d'antagonistes de l'IL-15 qui réduiraient le risque d'évolution vers un cancer. Ce qui est certain, c'est que les études pour un potentiel traitement de la maladie cœliaque sont loin d'être finies.



**Diagnostic biologique et suivi de la maladie cœliaque**

# Biocard™ Celiac-Test

Recherche des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA (IgA anti-tTG)  
sur sang total



Coffret de 20 tests  
(incluant les lancettes de prélèvement)

**Test immunochromatographique sur bandelette**

- Rapide** : résultat en 5 minutes
- Simple** : une goutte de sang (capillaire ou M)
- Économique** : test unitaire
- Fiable**

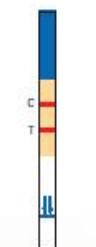
		Biopsie de l'intestin grêle	
		+	-
Biocard™ Celiac-Test	+	221	6
	-	6	158

Sensibilité : **97,4 %**      Spécificité : **96,9 %**

T = Test  
C = Contrôle IgA

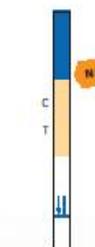


**Résultat négatif**  
Maladie cœliaque fortement improbable  
Fin IgA anti-tTG < 0,5 U/ml - cut-off de test



**Résultats positifs**  
Maladie cœliaque hautement probable

**NOUVEAU**



**Déficit complet en IgA**  
Si suspicion de maladie cœliaque,  
recherche d'IgG anti-tTG

## Triple intérêt de Biocard™ Celiac Test

- Dépistage de la maladie cœliaque en ville ou à l'hôpital**  
Près de 1 % de la population touchée;<sup>[1]</sup>
- Détection systématique (sur la même bandelette) d'un éventuel déficit en IgA** **NOUVEAU**  
0,25 % à 0,5 % dans une population normale et 2 à 3 % dans une population de patients atteints de maladie cœliaque
- Suivi de l'observance d'un régime sans gluten**  
"Le Biocard™ Celiac-Test permet d'exclure efficacement les patients ne présentant pas d'anticorps anti-transglutaminase... ce test est bien adapté au contrôle de l'observance du régime sans gluten et au dépistage de la maladie cœliaque."  
Évaluation d'un test rapide sur sang total pour la détection des IgA anti-transglutaminase dans la maladie cœliaque;<sup>[2]</sup>

*Solution simple et innovante pour un diagnostic plus efficace*

[1] Patel H.R., Green C., Christophers C., Celiac Disease. N. Engl. J. Med. 2007; 357 : 17 : 1731-41.  
[2] L. Gabbah, L. de Chateauneuf, G. Mokrani, J. Castelnau, W.H. Fréhan, C. Collet, M.A. Dragon-Durey. Journées francophones de pathologie digestive. Paris, Mars 2008.



**Laboratoires NEPHROTEK**  
Faire Plus Pour La Santé

Sogaris 122 - 94524 Rungis Cedex - France - Tel + 33 1 46 87 12 82 - Fax + 33 1 46 86 24 88  
www.nephrotek.fr

FRANÇAIS

## BIOCARD™ Celiac Test

15.12.2011

**Biocard™ Celiac Test est un test à faire chez soi, rapide, simple et fiable pour la détection des anticorps IgA anti-transglutaminase associés à la maladie coeliaque à partir d'une goutte de sang**

REF 3-028-200

Lisez attentivement la notice d'utilisation avant de faire le test. Pour réaliser le **Biocard™ Celiac Test**, vous aurez également besoin d'une montre. Faites le test dans un endroit bien éclairé.

### PRINCIPE DU TEST

La maladie coeliaque est un important désordre gastro intestinal qui peut causer une gamme étendue de symptômes cliniques tels que diarrhée, distension abdominale, perte de poids, malnutrition et problèmes de peau dus à l'intolérance permanente au gluten, un mélange complexe des protéines de stockage présentes dans le blé, l'orge et le seigle. En suivant un régime sans gluten, ces symptômes peuvent être évités.

Le test **Biocard™ Celiac Test** est un test à faire chez soi, rapide, simple et fiable pour la détection des anticorps IgA antitransglutaminase associés à la maladie coeliaque à partir d'une goutte de sang.

Le test **Biocard™ Celiac Test** peut être utilisé comme une aide au diagnostic de la maladie coeliaque mais le diagnostic final doit être confirmé par un médecin. Pendant un régime alimentaire sans gluten, le niveau d'auto-anticorps de la maladie coeliaque va diminuer. La quantité d'anticorps de la maladie coeliaque deviendra indétectable au plus tard 6 mois après un changement de régime.

Par conséquent, vous aurez un résultat de test négatif si vous suivez un régime sans gluten. Ainsi le **Biocard™ Celiac Test** est un bon outil pour surveiller l'effet d'une alimentation sans gluten.

**Un régime alimentaire sans gluten ne devra être commencé que sur les instructions d'un médecin.**

Le test nécessite seulement 1 goutte (10µl) de sang prélevée à l'extrémité d'un doigt et il peut être effectué et évalué en environ 5 minutes. Le prélèvement est pratiquement indolore.

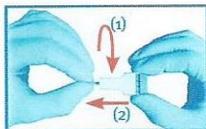
### CONTENU

- 1 pochette en aluminium contenant un boîtier test, une pipette et un sachet dessiccant
- 1 lancette stérile (CE 0344)
- 1 tube plastique contenant un petit tube capillaire en verre de 10 microlitres
- 1 lingette imbibée d'alcool
- 1 pansement
- 1 flacon clair contenant 0,5 ml de liquide de dilution pour l'échantillon
- 1 mode d'emploi.

### MODE D'EMPLOI

Le matériel requis pour le test doit être stocké à température ambiante. Avant de prendre l'échantillon de sang, préparez tous les constituants du test comme la lancette, la lingette imbibée d'alcool, le pansement. Ouvrez le tube en plastique à fond conique et enlevez précautionneusement le petit tube capillaire en verre. Ouvrez le flacon contenant le liquide en dévissant le bouchon et le placez verticalement dans l'orifice situé à l'arrière de la boîte.

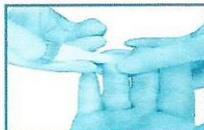
- 1 Tourner le capuchon protecteur coloré de 2 tours complets.



- 2 Tirer sur le capuchon coloré pour l'enlever.

- 3 Massez doucement le bout du doigt puis nettoyez-le avec une lingette alcoolisée. Patientez jusqu'à ce que le doigt soit sec.

- 4 Placer la lancette le long de l'ongle (à environ 2 mm), et appuyer sur le bouton poussoir coloré.



- 5 Pressez jusqu'à ce qu'une goutte de sang sorte du bout du doigt. Ouvrez le tube en plastique et enlevez précautionneusement le capillaire en verre. Tenez le capillaire horizontalement dans la goutte de sang jusqu'à ce qu'il soit complètement rempli.

- 6 Placez le capillaire rempli dans le tube contenant le tampon et fermez le tube avec le capuchon. Agitez le tube plusieurs fois jusqu'à ce que le sang du capillaire soit mélangé complètement avec le tampon.



- 7 Enlevez à nouveau le capuchon du tube et prélevez plusieurs gouttes de l'échantillon dilué à l'aide de la pipette. Placez la pipette à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt (S) du boîtier test. Après avoir déposé les 3 gouttes, ne plus toucher ni déplacer le boîtier test pendant 2 minutes.



Notez qu'un résultat positif peut-être lu dès que les lignes du test et de contrôle sont clairement visibles, ce qui a lieu dans la majorité des cas en moins de 2 minutes. Si le résultat du test est imprécis ou difficile à lire après 5 minutes, attendez encore 5 minutes et lisez à nouveau le résultat. Ne lisez pas le test après plus de 10 minutes.

### INTERPRETATION DES RESULTATS

Le résultat est **positif** si deux lignes rouges claires ou foncées (une ligne-test et une ligne-contrôle) apparaissent dans la zone de lecture médiane.



Le résultat est **négatif** si une seule ligne rouge (ligne-contrôle) apparaît dans la zone de lecture médiane.



Si aucune ligne ne se forme, vous n'avez probablement pas suivi les instructions ou bien le test est défectueux. **Répétez** dans ce cas l'opération avec un nouveau test.

### Positif:

Le test indique qu'il y a des anticorps IgA anti-transglutaminase dans le sang examiné. La détection de ces anticorps indique avec une probabilité très élevée la maladie coeliaque.

### Négatif:

Le test indique qu'il n'y a pas d'anticorps IgA anti-transglutaminase dans le sang examiné. La maladie coeliaque peut pratiquement être éliminée. Si les douleurs gastro intestinales persistent, une recherche médicale plus avancée est nécessaire.

### STOCKAGE ET CONSERVATION

Stockez les dispositifs et les accessoires du test à température ambiante (+10°C... +27°C). Évitez de congeler. La durée de conservation des tests est de 24 mois si les conditions de stockage sont respectées. La date limite d'utilisation est indiquée sur la pochette en aluminium du test et sur l'extérieur de la boîte en carton.

### AVERTISSEMENTS ET RESTRICTIONS

- Si les instructions d'utilisation ne sont pas suivies en détail, les résultats de l'essai peuvent être faux.
- Un diagnostic final doit être fait seulement par un médecin, en conjonction avec les symptômes cliniques.
- Ne pas commencer un régime sans gluten sans consulter un médecin.
- Disposez tous les composants dans la boîte d'origine du test, et jetez-les dans la poubelle domestique.
- Ne pas utiliser le test après la date d'expiration.
- Ne pas utiliser le test si la pochette en aluminium est abîmée. N'utilisez pas des accessoires endommagés.
- Lorsque la pochette en aluminium est ouverte, vous devez effectuer le test dans un délai de 20 minutes.
- Le tampon témoin contient 0,09 % d'azoture de sodium. Éviter le contact avec la peau. **Ne pas avaler!**
- Le test de la maladie coeliaque de **Biocard™** est très fiable. L'alcool ou les antidouleurs n'affectent pas le résultat du test. Le test peut donner un résultat faussement négatif dans seulement peu de cas médicaux, tels que l'insuffisance d'IgA. Si le résultat du test est contraire à vos attentes, consultez votre médecin.
- Tous les constituants de ce test sont prévus seulement pour ce test. Ne pas réutiliser les tests ou les accessoires.
- Le kit contient un dispositif médical, la lancette Actilance qui est produite et marquée CE par HTL de manière indépendante.
- Garder le test **Biocard™ Celiac Test** hors de portée des enfants.

**FABRICANT: Ani Biotech Oy**

Tiilitie 3, 01720 Vantaa, FINLAND

www.anibiotech.fi

e-mail: customer.service@anibiotech.fi

**DISTRIBUTEUR: AAZ-LMB**

Sogaris 217

94664 RUNGIS CEDEX

Breveté: EP1390753

CE 1023

ANI Biotech

## Annexe 3 : Liste des Produits et Prestations Remboursables pour les aliments diététiques sans gluten.

### Section 5. - Produits pour nutrition ou réhydratation et matériels d'administration

#### Sous-section 1 : Alimentation orale

##### Paragraphe 1 : Aliments diététiques sans gluten pour une quantité supérieure ou égale ( $\geq$ ) ou inférieure à ( $<$ )

Les aliments diététiques sans gluten sont pris en charge pour les patients, enfants et adultes, atteints de maladie coeliaque, identifiée, après biopsie digestive, comme affection de longue durée et nécessitant des soins continus de plus de six mois conformément à l'article L 324-1 du code de la sécurité sociale.

Seuls sont pris en charge les aliments dits sans gluten :

- dont le taux de gliadine est conforme aux seuils définis dans le Codex Alimentarius ;
- et qui sont fabriqués et distribués par des sociétés conformes au référentiel d'assurance qualité HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) et ayant engagé une procédure de certification d'entreprise selon les normes EN 29001 ou EN 29002.

La prise en charge est assurée dans la limite de 33,54 € TTC par mois pour les enfants jusqu'à leur dixième anniversaire et de 45,73 € TTC par mois au-delà de cet âge.

Code	Nomenclature	Tarif en euros
1101909 103N02.1	Aliment sans gluten, farine, 100g. Participation à l'achat, pour 100 g de farine	0,45 €
1168380	Aliment sans gluten, farine, 500g. Participation à l'achat, pour 500 g de farine	2,25 €
1192220	Aliment sans gluten, farine, 1000g. Participation à l'achat, pour 1000 g de farine	4,50 €
1129061	Aliment sans gluten, farine, 3000g. Participation à l'achat, pour 3000 g de farine	13,50 €
1162680 103N02.2	Aliment sans gluten, pain, $\geq 100$ g et $< 150$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 100 g et inférieure à 150 g de pain	0,48 €
1101803	Aliment sans gluten, pain, $\geq 150$ g et $< 200$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 150 g et inférieure à 200 g de pain	0,72 €
1177545	Aliment sans gluten, pain, $\geq 200$ g et $< 250$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 200 g et inférieure à 250 g de pain	0,96 €
1122975	Aliment sans gluten, pain, $\geq 250$ g et $< 300$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 250 g et inférieure à 300 g de pain	1,20 €
1153208	Aliment sans gluten, pain, $\geq 300$ g et $< 350$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 300 g et inférieure à 350 g de pain	1,44 €
1102777	Aliment sans gluten, pain, $\geq 350$ g et $< 400$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 350 g et inférieure à 400 g de pain	1,68 €
1191858	Aliment sans gluten, pain, $\geq 400$ g et $< 450$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 400 g et inférieure à 450 g de pain	1,92 €
1160800	Aliment sans gluten, pain, $\geq 450$ g et $< 500$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 450 g et inférieure à 500 g de pain	2,16 €
1140045	Aliment sans gluten, pain, $\geq 500$ g et $< 600$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 500 g et inférieure à 600 g de pain	2,40 €
1141961	Aliment sans gluten, pain, $\geq 600$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 600 g de pain	2,88 €
1134866	Aliment sans gluten, pâtes, 250 g. Participation à l'achat, pour 250 g de poids sec de pâtes	1,40 €
1181050	Aliment sans gluten, pâtes, 500 g. Participation à l'achat, pour 500 g de poids sec de pâtes	2,80 €
1113210	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 40$ g et $< 50$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 40 g et inférieure à 50 g de biscuits	0,51 €
1110529	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 50$ g et $< 75$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 50 g et inférieure à 75 g de biscuits	0,64 €
1176741	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 75$ g et $< 100$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 75 g et inférieure à 100 g de biscuits	0,96 €
1199535	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 100$ g et $< 115$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 100 g et inférieure à 115 g de biscuits	1,27 €

1190557	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 115$ g et $< 125$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 115 g et inférieure à 125 g de biscuits	1,46 €
1127435	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 125$ g et $< 150$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 125 g et inférieure à 150 g de biscuits	1,59 €
1151497	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 150$ g et $< 165$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 150 g et inférieure à 165 g de biscuits	1,91 €
1114266	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 165$ g et $< 175$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 165 g et inférieure à 175 g de biscuits	2,10 €
1126542	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 175$ g et $< 200$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 175 g et inférieure à 200 g de biscuits	2,23 €
1118287	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 200$ g et $< 225$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 200 g et inférieure à 225 g de biscuits	2,54 €
1193998	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 225$ g et $< 250$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 225 g et inférieure à 250 g de biscuits	2,86 €
1100086	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 250$ g et $< 300$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 250 g et inférieure à 300 g de biscuits	3,18 €
1132548	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 300$ g et $< 400$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 300 g et inférieure à 400 g de biscuits	3,81 €
1120120	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 400$ g et $< 500$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 400 g et inférieure à 500 g de biscuits	5,08 €
1155331	Aliment sans gluten, biscuits, $\geq 500$ g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 500 g de biscuits	6,35 €



assurance maladie

# ALIMENTS SANS GLUTEN

prise en charge

## identification

Ce modèle est communiqué à titre d'information afin que vous puissiez en prendre connaissance. Pour votre démarche, le formulaire original fourni par l'organisme d'assurance maladie doit être utilisé

coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits

S 3327

## EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE

### Informations 2003

#### Voie

Oral

#### Seuil

Zéro

#### Information Notice

Peut être administré en cas de maladie cœliaque. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

#### Commentaires

L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque. (La teneur en gluten dans l'amidon de blé est limitée par le test des protéines totales décrit dans la monographie de la PhEur.)

### Informations 1999

#### RCP

**Contre-indications** : en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

#### NOTICE

**Dans quel cas ne pas utiliser ce médicament :**

- en cas d'intolérance ou d'allergie au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

**Liste des excipients ayant un effet notoire :**

Amidon de blé (gluten)

## Recommandations 2008

### RCP

#### 4.3. Contre-indications

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

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

### NOTICE

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

##### Contre-indications

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

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

##### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

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

Annexe 6 : Liste des 181 spécialités contenant un excipient à base de blé mise à jour le 25/03/2016

Liste des 2 médicaments contenant l'excipient « amidon modifié »

- |  |
|--|
| ➤ CLARITHROMYCINE SANDOZ 25MG/ML BUV 100ML |
| ➤ CLARITHROMYCINE SANDOZ 50MG/ML BUV 60ML  |

Liste des 179 médicaments contenant l'excipient « amidon de blé »

➤ ABUFENE 400MG CPR
➤ ACEBUTOLOL ZENTIVA 200MG CPR
➤ ACEBUTOLOL ZENTIVA 400MG CPR
➤ ACETYLLEUCINE 500MG CPR
➤ ADENOSINE MONOPHOSPHATE 60MG CPR
➤ ADENYL 60MG CPR
➤ ADIAZINE 500MG CPR
➤ ALISKIREN HCTZ 150MG/12,5MG CPR
➤ ALISKIREN HCTZ 300MG/12,5MG CPR
➤ ALISKIREN HCTZ 300MG/25MG CPR
➤ ALLOPURINOL 100MG CPR
➤ ALLOPURINOL 200MG CPR
➤ ALLOPURINOL 300MG CPR
➤ ALLOPURINOL ARROW 100MG CPR
➤ ALLOPURINOL ARROW 200MG CPR
➤ ALLOPURINOL ARROW 300MG CPR
➤ ALLOPURINOL EG 100MG CPR
➤ ALLOPURINOL EG 200MG CPR
➤ ALLOPURINOL EG 300MG CPR
➤ ALLOPURINOL SANDOZ 100MG CPR
➤ ALLOPURINOL SANDOZ 200MG CPR
➤ ALLOPURINOL SANDOZ 300MG CPR
➤ ARTANE 2MG CPR
➤ ARTANE 5MG CPR
➤ ASPIRINE RCA 500MG CPR
➤ AZITHROMYCINE 250MG CPR
➤ AZITHROMYCINE RBX250MG CPR
➤ BOP CPR
➤ BACLOFENE 10MG CPR
➤ BECILAN 250MG CPR
➤ BELUSTINE 40MG GELULE
➤ BENEMIDE 500MG CPR
➤ BEVITINE 250MG CPR
➤ BIPROFENID LP 100MG CPR
➤ CANTABILINE 400MG CPR
➤ CERIS 20MG CPR
➤ CHLOROQUINE 100MG CPR
➤ CYAMEMAZINE 100MG CPR
➤ CYAMEMAZINE 25MG CPR

➤ CYNOMEL 0.025MG CPR
➤ DANTRIUM 100MG GELULE
➤ DANTRIUM 25MG GELULE
➤ DAPSONE FER OXALATE 100/200MG CPR
➤ DESINTEX 250MG/50MG CPR
➤ DEXAMBUTOL 500MG CPR
➤ DI HYDAN 100MG CPR
➤ DIAMOX 250MG CPR
➤ DICYNONE 500MG CPR
➤ DIETHYLCARBAMAZINE 100MG CPR
➤ DIPHANTOINE 100MG CPR
➤ DISULONE 100MG/200MG CPR
➤ DOLIPRANE 500MG CPR
➤ DOLIRHUME 500MG/30MG CPR
➤ DOLIRHUMEPRO CPR
➤ ENTECET CPR
➤ ENZYMICINE BATON DENTAIRE
➤ ESIDREX 25MG CPR
➤ ETAMSYLATE 500MG CPR
➤ ETHAMBUTOL 500MG CPR
➤ ETHANOLAMINE TENOATE 200MG GELULE
➤ EXACYL 500MG CPR
➤ FLAGYL 250MG CPR
➤ FLAGYL 500MG CPR
➤ FLUINDIONE 20MG CPR
➤ FURADANTINE 50MG GELULE
➤ GARDENAL 100MG CPR
➤ GARDENAL 10MG CPR
➤ GARDENAL 50MG CPR
➤ GELUTROPHYL 200MG GELULE
➤ HEPT A MYL 187,8MG CPR
➤ HEPTAMINOL RCA 187,7MG CPR
➤ HEXASTAT 100MG GELULE
➤ HYDROCHLOROTHIAZIDE 25MG CPR
➤ IMOVANE 3,75MG CPR
➤ IMOVANE 7,5MG CPR
➤ INOSINE PRANOBEX 500MG CPR
➤ ISOPRINOSINE 500MG CPR
➤ KETOPROFENE 150MG CPR
➤ KETOPROFENE 25MG CPR
➤ KETOPROFENE LP 100MG CPR
➤ KETOPROFENE ZENTIVA LP 100MG CPR
➤ L ALANINE 400MG CPR
➤ LARGACTIL 100MG CPR
➤ LARGACTIL 25MG CPR
➤ LEGALON 70MG CPR
➤ LIORESAL 10MG CPR
➤ LIOTHYRONINE SODIQUE 0,025MG CPR

➤ LITHIUM CARBONATE 250MG CPR
➤ MALOCIDE 50MG CPR
➤ MAPROTILINE 75MG CPR
➤ MEGAMAG 45MG GELULE
➤ MEGAMAGNESIA 45MG GELULE
➤ METHOTREXATE 2,5MG CPR
➤ METHOTREXATE BLN 2,5MG CPR
➤ METOPRIMAZINE 15MG GELULE
➤ METRONIDAZOLE 250MG CPR
➤ METRONIDAZOLE 500MG CPR
➤ NEO CODION CPR
➤ NEULEPTIL 25MG CPR
➤ NITROFURANTOINE 50MG GELULE
➤ NIVAQUINE 100MG CPR
➤ NORDAZ 15MG CPR
➤ NORDAZ 7,5MG CPR
➤ NORDAZEPAM 15MG CPR
➤ NORDAZEPAM 7,5MG CPR
➤ NOTEZINE 100MG CPR
➤ NOZINAN 100MG CPR
➤ NOZINAN 25MG CPR
➤ PARACETAMOL 1G CPR
➤ PARACETAMOL 500MG CPR
➤ PARACETAMOL SANDOZ 1G CPR
➤ PARACETAMOL SANDOZ 500MG CPR
➤ PARACETAMOL ZENTIVA 500MG CPR
➤ PARACETAMOL ZYD 500MG CPR
➤ PEFLACINE 400MG CPR
➤ PEFLACINE MONODOSE 400MG CPR
➤ PEFLOXACINE 400MG CPR
➤ PEFLOXACINE MONODOSE 400MG CPR
➤ PHENERGAN 25MG CPR
➤ PHENOBARBITAL 100MG CPR
➤ PHENOBARBITAL 10MG CPR
➤ PHENOBARBITAL 50MG CPR
➤ PHENOBARBITAL RCA 100MG CPR
➤ PIPEMIDIQUE ACIDE 400MG CPR
➤ PIPORTIL 10MG CPR
➤ PIPOTIAZINE 10MG CPR
➤ PIPRAM FORT 400MG CPR
➤ PREVISCAN 20MG CPR
➤ PRISTAM 500MG CPR
➤ PRISTINAMYCINE 250MG CPR
➤ PRISTINAMYCINE 500MG CPR
➤ PROBENECIDE 500MG CPR
➤ PROFEMIGR 150MG CPR
➤ PYOREX PATE DENTIFRICE TB 90G
➤ PYOSTACINE 250MG CPR

➤ PYOSTACINE 500MG CPR
➤ PYRIMETHAMINE 50MG CPR
➤ QUININE CHL LFR 224,75MG CPR
➤ QUININE CHL LFR 449,5MG CPR
➤ QUININE CHLORHYDRATE 224,75MG CPR
➤ QUININE CHLORHYDRATE 449,5MG CPR
➤ RASILEZ HCTZ 150MG/12,5MG CPR
➤ RASILEZ HCTZ 300MG/12,5MG CPR
➤ RASILEZ HCTZ 300MG/25MG CPR
➤ RHUMAGRIP CPR
➤ RITALINE 10MG CPR
➤ RUBOZINC 15MG GELULE
➤ SECTRAL 200MG CPR
➤ SECTRAL 400MG CPR
➤ SPASFON CPR
➤ SPOTOF 500MG CPR Gé
➤ SULFARLEM 12,5MG CPR
➤ SULFARLEM 25MG CPR
➤ SULFOGAIACOL GRINDELIA CODEINE CPR
➤ TANGANIL 500MG CPR
➤ TANGANILPRO 500MG CPR
➤ TERALITHE 250MG CPR
➤ TERCIAN 100MG CPR
➤ TERCIAN 25MG CPR
➤ TERGYNAN CPR VAGINAL
➤ THERALENE 5MG CPR
➤ TIANEPTINE 12,5MG CPR
➤ TIANEPTINE MYP 12,5MG CPR
➤ TOPREC 25MG CPR
➤ TRECATOR 250MG CPR
➤ TRIHEXY RCA 2MG CPR
➤ TRIHEXY RCA 5MG CPR
➤ TRIMEBUTINE 100MG CPR
➤ TRIMEBUTINE MYC 100MG CPR
➤ TRIMEBUTINE MYL 100MG CPR
➤ TROSPIUM 20MG CPR
➤ VIBTIL 250MG CPR
➤ VITAMINE B1 RCA 250MG CPR
➤ VITAMINE B6 RCA 250MG CPR
➤ VOGALENE 15MG GELULE
➤ ZINC GLUCONATE 15MG GELULE
➤ ZOPICLONE 3,75MG CPR
➤ ZOPICLONE 7,5MG CPR
➤ ZOPICLONE ZEN 7,5MG CPR

Cuisiner sans gluten en collectivité





Bien manger  
c'est l'affaire de tous!  
Programme National pour l'Alimentation  
alimentation.gouv.fr



CE DOCUMENT EST CONFORME AFIN  
manger bouger  
PROGRAMME NATIONAL NUTRITION SANTE

## Préparer un repas sans gluten

**Au préalable**

**Porter** une tenue de travail complète propre et utiliser des accessoires à usage unique  
**Nettoyer** les surfaces de préparation, les plats, le matériel  
**Rassembler** les ustensiles et les ingrédients avant de cuisiner  
**Vérifier** sur les étiquettes l'absence des mots **blé, froment, orge, seigle** tels quels ou après leurs dérivés

**Cuisine et service**

**Préparer** les plats sans gluten dans une zone à part ou avant les plats standards  
**Respecter la recette**, communiquer tout changement au responsable et conserver l'information (étiquette). Vérifier que le nouvel ingrédient est bien sans gluten  
**Éviter les contaminations** par contact, éclaboussures, miettes...  
**Ne pas ajouter** d'éléments décoratifs contenant du gluten :  
 croûtons, chapelure, biscuits ou autres  
**Ne jamais servir** un plat dont un ingrédient contenant du gluten a été retiré  
**Filmer** ou thermo-sceller les plats sans gluten, les repérer avec une étiquette ou un marquage couleur  
**Réserver** au besoin certains ustensiles aux préparations sans gluten (couverts de service, louches, pincés, spatules...)



Pour plus de détails, consulter le **Guide pratique de la cuisine collective sans gluten** téléchargeable sur [www.afdiag.fr](http://www.afdiag.fr), sur [www.fondation-groupama.com](http://www.fondation-groupama.com) et sur les sites des principaux partenaires.



AFDIAG  
www.afdiag.fr



Cuisine collective  
afpssu



CCC FRANCE



DigestScience  
laboratoire de recherche sur les troubles de l'alimentation



sodexo  
SERVICES DE QUALITÉ DE VIE



CENTRE CULINAIRE contemporain



squali



fondation Groupama pour la santé  
Vaincre les maladies rares



AFDN



A.L.G. a.s.b.l.  
Association Luxembourgeoise des Intolérants au Gluten



Association Suisse Romande de la Coeliakie

## Annexe 8 : Tableau des aliments autorisés ou à exclure dans un régime sans gluten d'après l'AFDIAG



# Pour une alimentation sans gluten



	Autorisés	À vérifier	À exclure
<b>Céréales, Féculents, Graines</b>	Arrow-root, Maïs, Manioc (tapioca), Millet, Fonio, Pois chiche (Socca niçoise), Quinoa, Riz, Riz sauvage, Sésame, Soja, Sorgho et leurs dérivés (sous forme de farine, amidon, fécule, crème, grains, semoule [polenta], galettes, soufflé [pop corn], flocons). Pommes de terre fraîches, sous vide. Produits diététiques de substitution.	Avoine*, Biscuits apéritif, Céréales « du petit-déjeuner », Galettes de riz, Sarrasin (sous forme de farine ou galettes). Chips nature ou aromatisées, Flocons de pommes de terre, Pommes duchesse ou noisettes.  * L'avoine est consommable par une majorité de cœliaques mais souvent contaminée en France	Blé (Engrain, Épeautre, Froment, Blé Khorasan Kamut®), Orge, Seigle (Triticale) et leurs dérivés (couscous, farine, crème, flocons, semoule...). Beignets, Biscottes, Biscuits sucrés ou salés, Boulgour, Chapelure, Crêpes, Gaufres, Gnocchis, Pâtes, Raviolis, Pain azyme, Pains toutes sortes, Pain d'épices, Pâtisseries, Viennoiseries.
<b>Produits laitiers</b>	Fromages (cuits, fermentés, pâtes molles ou pressées), Fromage blanc, Lait frais, pasteurisé, stérilisé, U.H.T, concentré, en poudre (entier, écrémé ou demi-écrémé), Petits suisses nature, Yaourts nature.	Fromages à moisissures et à tartiner, Préparations industrielles à base de lait : Flans, Crèmes, Mousses, Lait gélifié, Lait aromatisé.	Fromages lavés à la bière, Fromages frais aux céréales, Petits suisses et Yaourts aux céréales.
<b>Viandes et Volailles</b>	Abats nature ou confits, Foie gras au naturel, Steaks hachés pur bœuf, Viande fraîche, nature, surgelée, en conserve.	Hachées cuisinées, Plats cuisinés du commerce.	Panés ou en croûte.
<b>Charcuteries Traiteurs</b>	Andouille, Andouillettes, Bacon, Boudin noir, Chair à saucisse nature, Épaule, Fromage de tête, museau, Jambons blanc ou cru, Jambonneau non pané, Lard, Mortadelle, Poitrine salée ou fumée, Rillettes, Tripes, Saucisses AOC : Strasbourg, Morteau, Francfort, Montbéliard, Saucisson.	Boudin blanc, Farce charcutière industrielle. Purée, Mousses et Crèmes de foie industrielles, Pâtes industriels, Quenelles, Cervelas, Chorizo, Salamis, Tomates farcies industrielles.	Boudins antillais, Jambonneau pané, Bouchées à la reine, Friands, Pâtés en croûte, Pommes dauphines, Quiches, Pizzas, Quenelles industrielles.
<b>Œufs</b>	Tous.		
<b>Produits de la mer</b>	Crustacés et Mollusques frais, surgelés, au naturel, Œufs de poisson, Poissons frais, salés, fumés, surgelés, crus, en conserve : au naturel, à l'huile ou vin blanc.	Poissons cuisinés ou façon traiteur, Quenelles, Soupe de poisson, Surimis.	Poissons farinés ou panés, Quenelles industrielles, Bouchées, Crêpes et Quiches aux fruits de mer.
<b>Matières grasses</b>	Beurre, Crème fraîche, Graisse d'oiseau et de canard, Huile, Huile de noix de coco (coprah), Saindoux, Suif.	Beurre allégé, Spécialités laitières à tartiner allégées, Margarine.	Huile de germe de blé, Margarine aux céréales.
<b>Légumes, Tubercules</b>	Frais, secs, surgelés, en conserve au naturel, Igname, Patates douces.	Conserves du traiteur.	
<b>Fruits</b>	Fruits frais, secs, au sirop, surgelés, en conserve, en vrac, en salade, en extrait, en essence, confits, Châtaignes, Marrons.	Fruits séchés, Fruits confits et Marrons glacés, Oléagineux grillés à sec.	Fruits séchés dans la farine.
<b>Produits sucrés</b>	Caramel liquide, Fructose, Miel, Sucre de betterave ou de canne.	Chocolats, Dragées, Papier (pain) azyme de nougats/calissons, Sucre glace.	Chocolats aux brisures de crêpes dentelles.
<b>Desserts</b>	Bicarbonate de sodium, Crèmes à base d'amidon de céréales autorisées ou de fécule, Crèmes caramel ou aux œufs « maison », Gélatine, Levure de boulanger emballée, Mousses au chocolat, Sorbets.	Crèmes glacées sans pâtisserie, Levure chimique, Préparations industrielles en poudre.	Cornets de glace, Desserts glacés contenant un biscuit (ex. Omelette norvégienne), Gâteaux, Biscuits (de toutes sortes), Pâtes à tartes.
<b>Boissons</b>	Café, Café lyophilisé, Chicorée, Pur jus de fruits, Soda, Thé, Vin, Boissons alcoolisées (sauf bière, liqueurs)*.	Infusions, Poudres pour boissons, Liqueurs*.  * L'abus d'alcool est dangereux pour la santé	Bière*, Panaché.  * L'abus d'alcool est dangereux pour la santé
<b>Condiments</b>	Cornichons, Épices pures, Fines herbes, Poivre en grains, Sel.	Curry, Sauces curry, Mélanges d'épices moulues, Moutarde, Sauce soja.	« Savora ».
<b>Apéritif</b>	Olives.	Oléagineux grillés à sec, Biscuits soufflés.	Biscuits salés classiques.



Pour plus de détails, consulter le **Guide pratique de la cuisine collective sans gluten** téléchargeable sur [www.afdiag.fr](http://www.afdiag.fr), sur [www.fondation-groupama.com](http://www.fondation-groupama.com) et sur les sites des principaux partenaires.





## BIBLIOGRAPHIE

- (1) MALAMUT G, MERESSE B, CELLIER C et al, Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet, *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, Août 2009, Volume 33, Pages 635-647
- (2) FICHE PRATIQUE Sérologie de la maladie cœliaque, *Centre de Biologie Pathologie Génétique Médicale du CHRU de Lille*, [en ligne]. Disponible sur : <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/actus/CELIAC.pdf>  
(Consulté le 07/02/2015)
- (3) MINISTERE DE L'AGRICULTURE, Histoire de l'agriculture, [en ligne]. Disponible sur : [http://agriculture.gouv.fr/histoire/2\\_histoire/index\\_histoire\\_agriculture.htm](http://agriculture.gouv.fr/histoire/2_histoire/index_histoire_agriculture.htm)  
(Consulté le 23/07/2015)
- (4) LIONETTI E, CATASSI C, Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease, *Digestive and Liver Disease*, December 2014, Volume 46, Issue 12, Pages 1057-1063
- (5) OLIVES JP, La maladie coeliaque, Post'U, 2013, Pages 13-20
- (6) LIONETTI E, GATTI S, PULVIRENTI A et al, Celiac disease from a global perspective, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, June 2015, Volume 29, Issue 3, Pages 365-379
- (7) MALAMUT G, CELLIER C, Maladie cœliaque, *La Revue de Médecine Interne*, 2010.
- (8) Pr BONAZ B, La lettre d'Oriade, Biologie de la maladie cœliaque, *L'information biomédicale des Laboratoires Oriade*, Novembre 2013
- (9) NION-LARMURIER.I, COSNES.J, Maladie cœliaque, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2009, Volume 33, Pages 508-517.
- (10) FREEMAN HJ, CHOPRA A, CLANDINI MT et al, Recent advances in celiac disease, *World Journal of Gastroenterology*, May 2014, Volume 17, Pages 2259-2272.
- (11) HUSBY S, KOLETSKO S, KORPONAY-SZABO IR et al, Clinical guidelines from European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Guidelines for the diagnosis of celiac disease, *JPGN*, Janvier 2012, Volume 54, Numéro 1.
- (12) EMILE C, CHYGENOTIS G, Place de la biologie dans le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque, *Biomnis Lyon, Focus*, Mars 2013, Numéro 45
- (13) VERKARRE V, BROUSSE N, Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque, *Pathologie Biologie*, 2013, Volume 61, p13-19.
- (14) PECQUET C, LAURERE M, New allergens in hydrolysates of wheat proteins, *Revue française d'allergologie et d'immunologie Clinique*, 2003, Volume 43, p21-23.
- (15) CLOT J, SANY J, Introduction à l'immunologie, *EMC - Appareil locomoteur*, 1994

- (16) BAI JC, FRIED M, CORAZZA GR et al, Maladie coéliquie, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Avril 2012
- (17) DUBUCQUOI S, La maladie cœliquie en quelques mots..., *Institut immunologique du CHRU de Lille*, 2012, [en ligne]. Disponible sur : <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/pathologies/sdu-celiac-imprim.pdf>  
(Consulté le 29/01/2015)
- (18) HAS, Recherche d'anticorps dans la maladie cœliquie : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten, Juin 2008
- (19) AUTO TEST SANTE, Auto test GLUTEN Biocard™ Celiac, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.autotest-sante.com/fr/autotest-GLUTEN-118.html>  
(Consulté le 24/07/2015)
- (20) RAIVIO T, KORPONAY-SZABO I, COLLIN P et al, Performance of a new rapid whole blood coeliac test in adult patients with low prevalence of endomysial antibodies, *Digestive and Liver Disease*, Volume 39, Issue 12, December 2007, Pages 1057-1063
- (21) AMELI.FR, Le diagnostic de l'intolérance au gluten, 4 août 2014, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/intolerance-au-gluten/les-symptomes-le-diagnostic-et-levolution-de-lintolerance-au-gluten.html>  
(Consulté le 29/01/2015)
- (22) EMILE C, CHYDENOTIS G, La maladie cœliquie, Biomnis Lyon, *Focus*, Janvier 2010, numéro 14
- (23) Etablissement Français du Sang AUVERGNE-LOIRE, Le Laboratoire de Biologie Médicale, Manuel de Prélèvement, Octobre 2014, version 6
- (24) MOALIC V, How is HLA typing performed ?, *Reanimation*, 2008, Volume 17, Pages 407-411
- (25) BOUQUELET S, Université agro-alimentaire de Lille 1, Protéines alimentaires, 19 mars 2008 [en ligne]. Disponible sur : [http://biochim-agro.univ-lille1.fr/proteines/co/Proteines\\_web.html](http://biochim-agro.univ-lille1.fr/proteines/co/Proteines_web.html)  
(Consulté le 22/07/2015)
- (26) SAULNIER L, Les grains de céréales : diversité et composition nutritionnelles, *Cahier de nutrition et diététique*, 2012, Volume 47, Pages 4-15.
- (27) JOLIVET B, Le gluten, *Journal de pédiatrie et de puériculture* n°3, 2002.
- (28) ANSES, Table Ciqua 2013, Composition nutritionnelle des aliments, [en ligne]. Disponible sur : <https://pro.anses.fr/tableciqua/>  
(Consulté le 22/12/2015)
- (29) USIPA, Le Gluten de Blé : Démêler le vrai du faux..., Juillet 2013
- (30) HERNANDO A, MUJICO JR, MENA MC et al, Measurement of wheat gluten and barley hordeins in contaminated oats from Europe, the United States and Canada by Sandwich

R5 ELISA, *Europe Journal of Gastroenterology and Hepatology*. June 2008, Volume 20, Numéro 6, Pages 545-554

(31) NORME CODEX POUR LES PRODUITS A BASE DE PROTEINES DE BLE INCLUANT LE GLUTEN DE BLE, CODEX STAN 163-1987, Rev. 1-2001

(32) ABREU M T, *Nature Reviews Immunology*, February 2010, Volume 10, Pages 131-144

(33) JABRI B, SOLLID LM., Tissue-mediated control of immunopathology in celiac disease, *Nature reviews immunology*, December 2009, Volume 9, Pages 858-869

(34) SOLLID LM, JABRI B, Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders, *Current Opinion in Immunology*, December 2011, Volume 23, Issue 6, Pages 732–738

(35) MERESSE B, MALAMUT G, CELLIER C et al, La maladie cœliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T, *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, Mai-Juin 2006, Volume 13, numéro 3, Pages 223-235

(36) SOLLID LM, JABRI B, Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from celiac disease, *Opinion*, Avril 2013, Volume 13, Pages 294-302

(37) MATYSIAK-BUDNIK T, CRUZ MI, ARCOS M et al, Le récepteur de la transferrine, CD71, est responsable du transport intestinal de complexe IgA/gliadine dans la maladie cœliaque, Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.snfge.org/content/le-recepteur-de-la-transferrine-cd71-est-resp>  
(Consulté le 05/09/2015)

(38) AMELI.FR, Intolérance au gluten : un traitement basé sur un régime alimentaire strict, mis à jour le 20 juin 2014 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/intolerance-au-gluten/intolerance-au-gluten-un-traitement-base-sur-un-regime-alimentaire-strict.html?xtmc=Intol%C3%A9rance%20au%20gluten&xtcr=1>  
(Consulté le 31/07/2015)

(39) JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE, Règlement européen n°41/2009 de la Commission du 20 janvier 2009 relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrante d'une intolérance au gluten.

(40) Fiche de recommandations alimentaires, Régime sans gluten, Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépto-Gastroentérologie (CREGG), Janvier 2009.

(41) AMELI.FR, LISTE DES PRODUITS ET PRESTATIONS REMBOURSABLES [en ligne]. Disponible sur : [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/LPP.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/LPP.pdf)  
(Consulté le 02/10/2015)

(42) r-biopharm, La méthode ELISA R5 Mendez, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.r-biopharm.com/fr/produits/diagnostic-alimentaire/allergenes/gliadine-gluten/item/ridascreen-gliadin>

- (43) BOUKEZOULA F, ZIDOUNE M-N-E, Observance du régime sans gluten et ses conséquences sur l'état nutritionnel et la santé chez 100 malades cœliaques à Tébessa, Algérie, *Médecine des maladies métaboliques*, Septembre 2014, Volume 8, Pages 440-444.
- (44) le pharmacien.com, Pour en finir avec la mode sans gluten, [en ligne]. Disponible sur : <http://lepharmacien.com/gluten/>  
(Consulté le 20/11/2015)
- (45) LEFIEF A, Du blé sans gluten, c'est possible, 23 mai 2013, [en ligne]. Disponible sur : <http://nutrition.aujourd'hui.com/info/du-ble-sans-gluten-cest-possible-24217.asp>  
(Consulté le 10/10/2015)
- (46) MCCARVILLE JL, CAMINERO A, VERDU EF, Pharmacological approach in celiac disease, *Current Opinion in Pharmacology*, December 2015, Volume 25, Pages 7–12
- (47) PLUGIS NM, KHOSLA C, Therapeutic approach for celiac disease, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, June 2015, Volume 29, Issue 3, Pages 503-521
- (48) TRAN H. T, SMITH C, MANGIONE A.R, Drug absorption in celiac disease, *American Journal of Health-System Pharmacy*, December 2013, Volume 70, Pages 2199-2206
- (49) Service Public.fr, le site officiel de l'administration française, Handicap : qu'est-ce qu'un projet d'accueil individualisé ? [en ligne]. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21392>  
(Consulté le 19/11/2015)
- (50) CESBRON-GAUTIER A, SIMON P, ACHARD L et al, Technologie Luminex : application aux typages HLA par biologie moléculaire (PCR-SSO) et à l'identification des anticorps anti-HLA, *Annales de Biologie Clinique, John Libbey Eurotext*, Volume 62, Numéro 1, Janvier-Février 2004



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LEFEBVRE Amandine.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 26 | 04 | 2016 à 18 h 45. Amphithéâtre ou salle : Pauling.....

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : HERMANN.....

Prénom : E. Hermann.....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 16/03/16  
Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : CARNOY.....

Prénom : Christophe.....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 16/3/16  
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen  
[Signature]  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom : LEFEBVRE**  
**Prénom : Amandine**

**Titre de la thèse : La Maladie Cœliaque : généralités, physiopathologie, mesures hygiéno-diététiques, réglementation des produits sans gluten et recherche thérapeutique.**

**Mots-clés : maladie cœliaque, gluten, HLA-DQ2, HLA-DQ8, régime sans gluten**

---

**Résumé : La maladie cœliaque, couramment appelée intolérance au gluten, est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire le gluten que l'on retrouve dans le blé, le seigle et l'orge. Cette pathologie se développe chez des sujets génétiquement prédisposés et touche aujourd'hui 1% de la population mondiale.**

**La maladie cœliaque est responsable de manifestations digestives et extra-digestives et possède une signature immunologique particulière avec la production d'auto-anticorps anti-transglutaminase de type 2 et l'intervention de l'interleukine 15, une cytokine pro-inflammatoire à l'origine des modifications histologiques de la muqueuse intestinale caractéristiques de cette pathologie.**

**Le traitement ne repose encore aujourd'hui que sur la réalisation d'un régime sans gluten strict à vie. Cette thèse en explique les modalités avec toutes ses difficultés au quotidien, les pièges à éviter et informe sur les mentions d'étiquetage des produits sans gluten.**

**L'implication des professionnels de santé autour du patient est alors primordiale pour favoriser l'observance et éviter les complications terribles de cette pathologie à long terme.**

**Cette thèse relate l'évolution des connaissances de la maladie cœliaque depuis la description des premiers cas dans l'Antiquité jusqu'aux nouvelles thérapeutiques aujourd'hui à l'étude en passant par les dernières recommandations diagnostiques.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M CARNOY Christophe, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Assesseurs :** M HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Mme NIKASINOVIC Lydia, Maître de Conférences, Laboratoire de Toxicologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** Pr GOTTRAND Frédéric, Gastro-entérologue, Hépatologue et Nutritionniste, Service de Pédiatre, Hôpital Jeanne de Flandres, CHRU de Lille.