

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 mars 2025

Par Mme COUPEY Candice

La maladie coeliaque chez l'adulte :

État des lieux des connaissances et prise en charge à l'officine

Membres du jury :

Président : Monsieur Foligné Benoît, Professeur de Bactériologie Virologie à la faculté de pharmacie de Lille (PU)

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Hermann Emmanuel, Maître de conférences en Immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille (MCU)

Assesseur : Rogel Anne, Maître de conférences en Immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Membres extérieurs :

Syssau Catherine, Docteur en Pharmacie

Baillieux Marie, Docteur en Pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 1/11

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Remerciements

À mon directeur de thèse, Monsieur Hermann, merci pour votre écoute, votre précieuse aide, votre soutien et votre présence bienveillante qui facilite grandement les choses.

À mon Président de jury, Professeur Foligné, merci pour l'honneur que vous me faites de présider ma soutenance.

À mon jury, Madame Rogel, Madame Syssau, Madame Baillieux, merci d'avoir accepté rapidement de faire partie de mon jury de thèse. Cela me touche particulièrement.

À mes parents sans qui rien n'aurait été possible, merci d'être à mes côtés depuis toujours et pour toujours, merci.

À Camille, merci pour ta relecture, tes remarques judicieuses et ton soutien moral.

À Rémi, merci de ta présence au quotidien, de ta patience et de ton soutien.

A mes amis, merci de votre bon coeur, de vos messages d'encouragements et toujours positifs.

Table des matières

Remerciements	13
Table des matières	14
Liste des tableaux	15
Liste des figures	16
Glossaire	17
Introduction	18
I) Présentation de la maladie coeliaque.....	19
A) Définitions.....	19
B) Épidémiologie.....	22
C) Physiopathologie.....	28
II) Diagnostic de la maladie coeliaque.....	34
A) Maladies associées.....	34
B) Les facteurs favorisants et déclenchants.....	36
C) Formes et classification de la maladie coeliaque	38
D) Les symptômes cliniques.....	44
E) Diagnostic différentiel.....	47
F) Le dépistage de la Maladie Coeliaque.....	49
G) Le diagnostic	51
H) Complications.....	58
III) Vivre avec la maladie coeliaque et perspectives médicales.....	63
A) Suivi médical.....	63
B) Rôle du microbiote.....	65
C) Traitement et rôle du pharmacien d'officine.....	74
D) Un régime contraignant.....	79
E) Nouvelles approches thérapeutiques.....	84
Conclusion	91
Bibliographie	92
Annexes	96

Liste des tableaux

Tableau 1 : *Prévalence de la maladie coeliaque dans les différentes parties du monde.....pg 26*

Tableau 2 : *Maladies auto-immunes associées à la maladie coeliaque.....pg 36*

Tableau 3 : *Les différentes manifestations de la maladie coeliaque.....pg 43*

Tableau 4 : *Présentation clinique de la maladie coeliaque.....pg 45*

Tableau 5 : *Classification de Marsh.....pg 55*

Liste des figures

Figure 1 : Augmentation du taux d'incidence de la maladie cœliaque chez les personnes de plus de 60 ans sur une période de 56 ans dans le comté d'Olmsted, Minnesota (1950-2006) ; taux d'incidence = nouveaux cas de MC pour 100 000 années-personnes, ajusté à la population blanche des États-Unis en 2000.....	pg 23
Figure 2 : Physiopathologie de la maladie coeliaque.....	pg 32
Figure 3 : Trafic du gluten de la lumière intestinale à la lamina propria.....	pg 33
Figure 4 : Le modèle de l'iceberg.....	pg 42
Figure 5 : Les symptômes de la maladie coeliaque.....	pg 44
Figure 6 : Algorithme diagnostique de la maladie coeliaque.....	pg 51
Figure 7 : Diagnostic immuno-biologique.....	pg 54
Figure 8 : Diagnostic histopathologique de la maladie coeliaque.....	pg 55
Figure 9 : Le microbiote intestinal.....	pg 65

Glossaire

MAI : Maladies auto-immunes

MC: Maladie coeliaque

SGNC : Sensibilité au gluten non coeliaque

LIE (IEL) : Lymphocytes intra-épithéliaux

tTg : Transglutaminase tissulaire

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

RSG : Régime sans gluten

Ac : Anticorps

IgA : Immunoglobulines de type A

EMA : Anticorps anti-endomysium

tTGA IgA : Anticorps anti-transglutaminase de type A

TG2 : Transglutaminase de type 2 (=tTg)

SR : Sprue réfractaire

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

AV : Atrophie villositaire

TVP : Thrombose veineuse profonde

AGCC : Acides gras à chaînes courtes

TMF : Transplantation de microbiote fécal

ATI : Inhibiteurs de l'amylase trypsine

Introduction

La maladie coeliaque est une pathologie inflammatoire et auto-immune complexe.

Elle peut passer inaperçue comme s'exprimer bruyamment. Elle se situe à la fois avec les maladies à mécanisme auto-immun et avec les maladies digestives. La liaison avec l'alimentation et le microbiote est indissociable.

Sujet d'actualité, la presse a longtemps critiqué le régime sans gluten ce qui a engendré une incompréhension de son intérêt. Aujourd'hui nous savons que sans lui, la maladie continue d'évoluer engendrant de nombreuses complications. Les connaissances ne cessent de progresser et des pistes de nouvelles thérapeutiques sont en cours de développement.

Le défi d'observance de ce régime en France comme ailleurs dans le monde est à souligner. Un suivi thérapeutique est nécessaire tout au long de la vie. Le gluten est omniprésent dans notre alimentation moderne et cela dure depuis les débuts de l'agriculture et s'est répandue sur toute la planète.

La connaissance de la physiopathologie a permis de trouver des outils de diagnostic fiables et à ce jour, ce sont plutôt des stratégies de dépistage qui seraient à promouvoir.

Aussi connue sous le nom "d'intolérance au gluten", cette maladie déroute le diagnostic qui est souvent posé plusieurs années après les premiers symptômes.

On ne peut ignorer l'impact sur la qualité de vie des patients atteints et sur l'aspect socio-économique que cette maladie provoque.

La maladie coeliaque encore méconnue de la population générale mérite d'être mise en lumière afin de pallier ces multiples enjeux. De nouvelles approches d'accompagnement et de thérapeutiques sont à l'étude.

En attendant, les patients doivent s'enquérir de méthodes d'adaptation à la nourriture sans gluten et à la vie quotidienne en restant à l'écoute de leurs ressentis physiques et des impacts sur la santé globale qu'elles peuvent engendrer. Le confort obtenu et les suivis biologiques identifiant d'éventuelles carences doivent être scrupuleusement étudiés.

L'approche globale et la connaissance de la maladie coeliaque dans son ensemble sont ce qui pourrait bouleverser nos pratiques en termes de santé publique, de prévention des rechutes et des complications.

Après avoir défini les aspects essentiels de la maladie coeliaque, nous verrons qu'elle est l'une des pathologies auto-immunes les plus répandues dans le monde, puis nous étudierons la physiopathologie qui s'avère nécessaire pour comprendre les études en cours pour développer de nouveaux traitements.

Nous parcourrons le diagnostic de cette maladie auto-immune ainsi que la prise en charge du patient à l'officine et nous développerons les nouvelles approches thérapeutiques envisagées dont le rôle du microbiote entre autres choses.

I) Présentation de la maladie coeliaque

A) Définitions

1- La maladie coeliaque

i) Définition générale

La maladie coeliaque aussi appelée « intolérance au gluten » est une atteinte intestinale et systémique chronique liée à une réaction immunitaire chez les patients ayant une susceptibilité génétique. Cette maladie s'exprime à l'introduction d'un antigène alimentaire dans l'organisme : le gluten.

Le gluten provoque un processus inflammatoire bien décrit au niveau de la muqueuse duodéno-jéjunale. Cette destruction des villosités entraîne une malabsorption digestive des nutriments.

Malgré un diagnostic insuffisant, nous savons désormais qu'elle peut survenir à tout âge, prédomine chez la femme et compte parmi les intolérances les plus répandues au monde. (1)

C'est une maladie auto-immune fréquente dont les mécanismes commencent à être bien connus, pouvant être reliés à des facteurs favorisants et dont les complications médicales peuvent être potentiellement graves.

Nous pouvons définir les maladies auto-immunes de la façon suivante :

Les maladies auto-immunes (MAI) sont des maladies chroniques déclenchées par la perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants et représentent un groupe hétérogène de troubles qui affectent des organes cibles spécifiques ou plusieurs systèmes organiques. (2)

Dans la maladie coeliaque, l'organe le plus souvent affecté est l'intestin grêle. Mais des études prouvent qu'elle peut se manifester autrement et toucher d'autres cibles. L'atrophie villositaire, des muqueuses intestinales et les autres conséquences de cette affection sont la plupart du temps réversibles avec la mise en place d'un régime sans gluten. (3)

ii) Les caractéristiques des maladies auto-immunes

L'hétérogénéité des maladies auto-immunes : Il en existe beaucoup, les plus connues étant le diabète de type I, la polyarthrite rhumatoïde ou encore la sclérose en plaque. Ces dernières touchent respectivement le pancréas, les articulations et le système nerveux central.

L'hétérogénéité des MAI se retrouve aussi à travers l'évolution de la maladie qui est différente selon les individus que ce soit dans le temps ou dans l'intensité.

La chronicité des maladies auto-immunes : Le caractère chronique de ces maladies pèse sur l'économie que ce soit dans les soins quotidiens au niveau médical mais aussi au niveau de la qualité de vie du patient.

La prédisposition génétique des maladies auto-immunes : La prédisposition génétique ne garantit pas l'expression clinique, c'est-à-dire que la présence de symptômes n'est pas certaine si l'environnement au cours de la vie de la personne atteinte est considéré comme protecteur.

Une personne peut être touchée par plusieurs MAI en même temps c'est ce qu'on appelle la poly-auto immunité. L'exemple le plus parlant est le syndrome auto-immun multiple, il s'agit de la coexistence de trois MAI chez une seule et même personne. Cela explique les mécanismes identiques chez certaines pathologies et permet d'identifier l'effet d'un génotype sur divers phénotypes auto-immuns. Des sous-phénotypes communs tels que des signes et symptômes cliniques voire des auto-anticorps ou des facteurs inflammatoires comme par exemple des cytokines peuvent faire varier la taxonomie et engendrer des difficultés à classer les MAI.

Compte-tenu des manifestations multiples de la maladie coeliaque, nous pouvons classer celle-ci dans les maladies auto-immunes systémiques non spécifiques d'organes. (4)

La tautologie auto-immune : La tautologie auto-immune résulte du principe que les maladies auto-immunes partagent des sous-phénotypes, des mécanismes physiopathologiques et des facteurs génétiques. Ici dans la maladie coeliaque, les mécanismes immunitaires enclenchés sont dus à une exposition par un antigène : le gluten et provoque la production d'auto-anticorps par l'organisme.

Ces auto-anticorps provoquent dans une certaine mesure la destruction de l'organisme du patient et altère la digestion et l'absorption de certains nutriments, minéraux et vitamines.

Cette notion de tautologie auto-immune est cruciale pour bien comprendre tous les aspects impactant le diagnostic de la maladie coeliaque, à savoir le côté auto-immun définissant la physiopathologie, le côté génétique corroborant le résultat du diagnostic, l'observation des lésions intestinales, la mauvaise assimilation des nutriments pouvant être un indicateur biologique et le rôle à jouer de l'exposition au gluten dans la survenue d'éventuels symptômes et son impact dans le tableau complet de la maladie coeliaque. (5)

iii) Une maladie à plusieurs dénominations

Lorsque nous parlons de la maladie coeliaque nous sommes un peu confus quant à sa définition et au lien que nous pouvons en faire avec le gluten. Il existe une nette différence entre cette dénomination et celle de l'intolérance au gluten qu'on retrouve encore aujourd'hui dans la littérature scientifique appelée désormais sensibilité au gluten non coeliaque (SGNC). (6)

L'intolérance au gluten est souvent plus connue dans la population générale. Or, celle-ci est caractérisée par d'autres mécanismes physiopathologiques, n'incluant pas le système immunitaire, ne provoquant pas de destruction des villosités ni a fortiori de malabsorption, cette intolérance pourrait évoluer vers une maladie coeliaque ou pas.

La SGNC peut tout à fait impacter négativement la vie des patients voire tout autant que la maladie coeliaque elle-même. Elle est considérée comme une hypersensibilité extrême au gluten,

forçant donc les patients à d'eux-mêmes limiter leur consommation. Une inflammation peut être présente causant des réactions symptomatiques, sans être visible au diagnostic et n'incluant pas de réactions auto-immunes avec production d'auto-anticorps.

L'absence de preuves biologiques ne doit pas être considérée comme une absence de troubles compte-tenu des preuves cliniques, de la symptomatologie et de l'impact sur la qualité de vie.

L'intolérance au gluten peut être le premier stade de la maladie coeliaque, des investigations sont à mener et un régime sans gluten ne doit pas être tenu avant que les examens appropriés aient amené à des résultats et à la pose d'un diagnostic certain.

Un suivi au cas par cas des personnes atteintes par une SGNC doit être mis en place compte-tenu du développement parfois tardif de la maladie coeliaque et des complications possibles.

2- Le gluten

Le gluten est formé à partir des protéines de réserve du blé.

C'est un constituant majeur et essentiel à la fabrication de nombreux produits dans notre alimentation quotidienne. Nous en consommons 10 à 15 g par jour en moyenne.

Il est formé à partir de centaines de protéines végétales, principalement les prolamines et les gluténines, qui s'associent lors de l'hydratation survenant après action mécanique sur le mélange farine de blé/eau favorisant le contact entre ces protéines et formant un réarrangement moléculaire complexe.

Les séquences d'acides aminés insolubles dans l'eau confèrent une texture élastique grâce aux gluténines et visqueuse extensible grâce aux gliadines.

Ces protéines de réserve constituant le gluten se retrouvent aussi sous les noms suivants : les sécalines dans le seigle, les avénines dans l'avoine, les hordénines dans l'orge. Les dérivés de ces céréales comme le triticales et le malt en contiennent aussi.

Ces céréales contiennent donc du gluten : un antigène alimentaire qui est responsable de la maladie coeliaque même lorsqu'il est présent à l'état de trace. Les patients atteints doivent donc arrêter de consommer ces céréales ainsi que toutes les autres variétés de blé comme le blé dur, le froment, les variétés anciennes comme l'épeautre, le kamut ainsi que les dérivés tels que le durum, le boulghour ou le seitan. (7)

Ce réseau viscoélastique est aussi présent dans l'industrie agroalimentaire notamment dans les produits transformés, souvent utilisé comme additif pour son pouvoir structurant ou sous forme d'arôme, de sirops voire d'extraits.

La sensibilité des personnes coeliaques implique une lecture des étiquettes attentive car le gluten peut aussi être présent dans les charcuteries, les sauces, les plats préparés ou à l'état de traces dans certaines conserves de légumineuses comme les lentilles par exemple, ce qui limite les aliments autorisés.

L'influence du gluten sur l'apparition de la maladie coeliaque est certaine, cependant nous pouvons nous interroger sur la modification de la quantité et de la qualité des produits au cours des siècles notamment du côté industriel. (8)

Afin de prévenir les consommateurs, la réglementation actuelle oblige la déclaration sur les étiquettes de la présence de ces céréales ou de traces de gluten.

Niveau nutritionnel, le gluten est une protéine végétale remplaçable par d'autres protéines végétales et animales contenant les acides aminés essentiels, notamment la lysine et la proline. (9) Cependant nos habitudes alimentaires et la société banalisent la présence de gluten dans nos assiettes, l'industrie agro-alimentaire utilisant historiquement le blé de manière abondante. Le gluten, lui, est utilisé dans l'industrie moderne pour des raisons pratiques, parfois indépendamment de la culture du blé et de ses dérivés. (8)

B) Épidémiologie

1- Épidémiologie en fonction des critères physiques

i) Évolution de l'épidémiologie depuis la découverte des nouvelles formes de la maladie coeliaque

On l'appelle le "caméléon de la médecine" compte-tenu de l'hétérogénéité des symptômes cliniques affectant le diagnostic. En effet, ce dernier est bien souvent fortuit ou tardif.

Il existe peu d'études sur la réelle incidence de la maladie coeliaque dans tout son spectre prenant en compte les formes latentes. (10) L'incidence, faisant foi des formes atypiques et silencieuses grâce au dépistage sérologique et à la compréhension des facteurs génétiques, semble en augmentation. (11)

Cette augmentation de son incidence est le reflet de la reconnaissance des formes non typiques qui représentent 80% des cas (formes silencieuses ou paucisymptomatiques) soit 1/1000-1500. Les formes graves représentent moins de 10%.

De plus, les formes atypiques sont associées à tort à un syndrome de l'intestin irritable, le régime attendant confortant l'idée d'un gain de confort abdominal dans 75% des cas.

Les régimes alimentaires tenus de façon ponctuelle par choix personnel et en autonomie par la population, les pratiques d'alimentation infantile précoce différentes selon les pays et les époques font varier les résultats obtenus par les études.

Pour un cas diagnostiqué de maladie coeliaque il en existerait 3 à 7 non diagnostiqués. (12)

ii) L'évolution de l'épidémiologie en fonction de l'âge

La maladie peut survenir à tout âge (13) ou être indécélable pendant de nombreuses années, les diagnostics étant établis globalement chez l'adulte, engendrant 70% des diagnostics de la maladie

coeliaque après 20 ans, le plus souvent entre 20 et 40 ans. 20% le sont après l'âge de 60 ans habituellement de manière fortuite. (14)

Durant des années, cette affection fut considérée de telle sorte qu'elle touchait majoritairement les enfants et ne concernait pas ou très rarement les aînés. Les études tendent de plus en plus vers un diagnostic plus élevé chez les adultes. Des données récentes montrent une montée de l'incidence de la maladie coeliaque chez les personnes âgées. Nous sommes passées de 4 à 34% de maladie coeliaque avérées chez les plus de 60 ans. Aux États-Unis 16% des moins de 18 ans sont diagnostiqués et 15% chez les personnes âgées sur une enquête de 2440 patients atteints.

Dans le Minnesota, le taux d'incidence augmentait de 15/100 000 cas chez les personnes de 65 ans et plus en 50 ans. Ce facteur ne cesse d'augmenter pour toutes les catégories d'âge. Une étude actuelle suggère que cette maladie ne survient en fait qu'une fois la personne atteignant un certain âge malgré la tolérance au gluten au cours de la vie. (15)

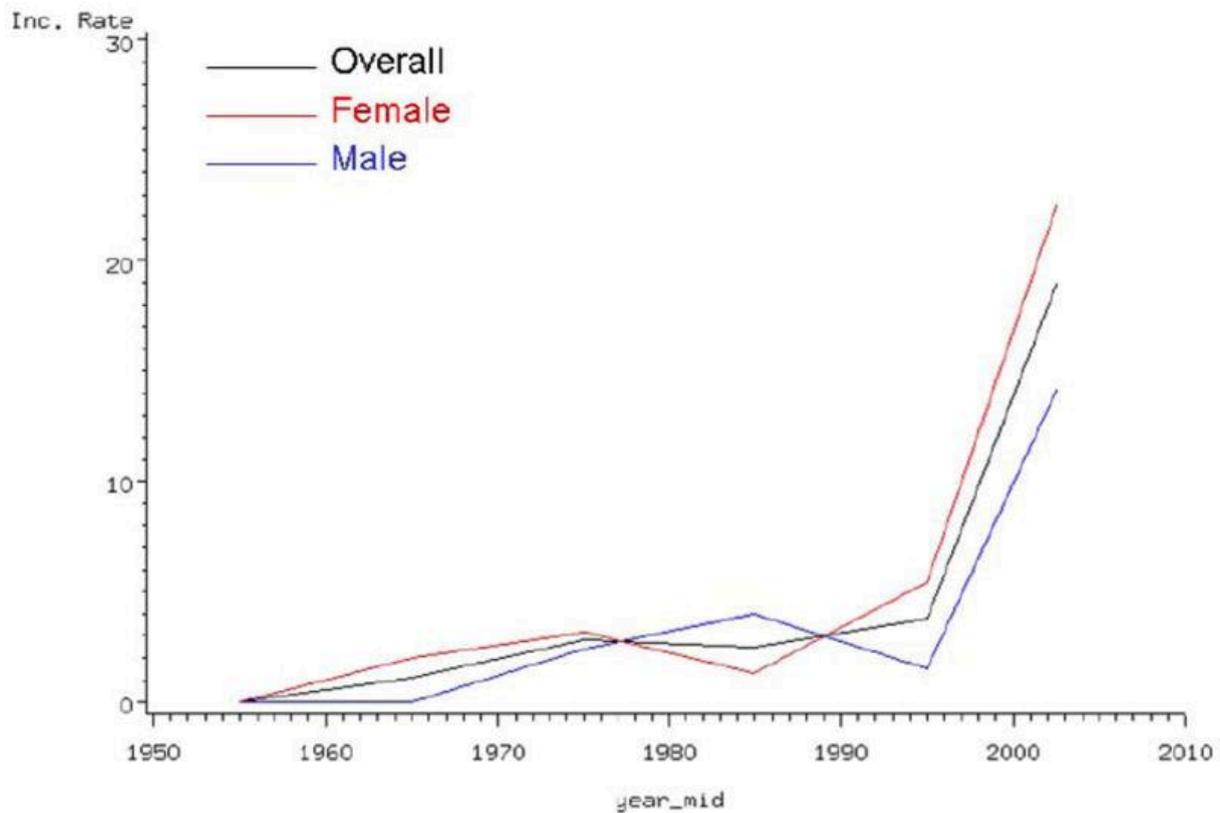


Figure 1 : Augmentation du taux d'incidence de la maladie cœliaque chez les personnes de plus de 60 ans sur une période de 56 ans dans le comté d'Olmsted, Minnesota (1950-2006) ; taux d'incidence = nouveaux cas de MC pour 100 000 années-personnes, ajusté à la population blanche des États-Unis en 2000. (15)

Cependant, le manque d'études prospectives sur de larges populations, sur l'âge d'apparition et sur l'histoire naturelle des formes silencieuses de celle-ci ne garantit pas de données précises. En Europe et aux États-Unis 1 à 3% de la population pourrait être touchée à un moment de sa vie. (16)

iii) L'évolution de l'épidémiologie en fonction du sexe

Les femmes sont aujourd'hui 2 à 3 fois plus touchées que les hommes. (17)

De façon similaire aux autres maladies auto-immunes, l'incidence est plus élevée chez les femmes. L'augmentation continue jusqu'à 65 ans. Progressivement, la même évolution se perpétue chez les hommes à l'instar des femmes qui après cet âge montre une incidence diminuée.

Cependant, les chiffres sont toujours plus élevés chez les femmes après 65 ans que chez leurs homologues masculins.

iv) L'évolution de l'épidémiologie en fonction du pays

Aux États-Unis l'incidence est passée de 2 à 13 nouveaux cas sur 100 000 habitants et par an depuis 30 ans. (12)

L'incidence en France selon le Groupe Francophone d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique varierait de 0,32 / 1000 à 0,57 / 1000 naissances selon les régions. (18)

La prévalence de la maladie cœliaque diffère en fonction de plusieurs facteurs notamment des formes de la maladie, des critères comme l'âge et le sexe, les techniques de dépistage mais aussi en fonction des continents. (12)

Cela concernerait 0,7 % de la population mondiale et 0,8% en Europe d'après la Haute autorité de santé. Avec une prévalence globale de 1/133 commune aux États-Unis et à l'Europe.

Il n'existe en France aucune étude sur la prévalence exacte de la maladie coeliaque.

Dans la région lilloise une étude réalisée sur une population adulte rapporte une prévalence de 257/ 100 000 habitants. (18)

Au début des années 1990, la prévalence de la maladie cœliaque diagnostiquée aux États-Unis était estimée à 1 sur 5 000. (15)

À peu près à la même époque, des rapports provenant d'Europe ont montré une prévalence de la maladie coeliaque 10 à 20 fois plus élevée en Suède et en Italie. (15)

Elle touche tous les continents même s'il existe des différences d'expression de la maladie entre les origines ethniques : L'Afrique subsaharienne, l'Asie notamment l'Inde et le Moyen-Orient, l'Amérique du Nord et du Sud, l'Australie et l'Europe.

En revanche, le phénotype de prédisposition serait absent au Japon.

La majorité des patients n'étant peu ou pas diagnostiquée, il y a une forte sous-estimation de ces données, le dépistage de masse n'étant pas recommandé en absence d'antécédents familiaux. Mais l'amélioration des outils diagnostics permet de batailler contre cette sous-estimation. Ces outils doivent alors être déployés de telle façon à ce que les diagnostics basés sur les sérologies ne sur-infirmement pas le résultat et les histologies doivent être effectuées au bon moment pour les bons patients.

	Pays	Prévalence	Remarques
Afrique	Burkina Faso	0	Faible niveau de consommation de blé
	Libye	0.8%	
	Sahara	5.6%	Niveau élevé des génotypes susceptibles, HLA-DQ2 et HLA-DQ8, niveau de consommation de gluten très élevé
	Afrique subsaharienne	Donnée manquante	Petite étude à Djibouti au Soudan. Incidence réelle pas connue : les connaissances et les capacités diagnostiques manquent, les céréales de base sont plutôt exemptes de gluten et les gènes susceptibles HLA sont trouvés beaucoup moins souvent que dans les pays de l'ouest
	Tunisie	1 : 18–1 : 335	
	Zambie	1 : 18–1 : 335	
Amériques	Argentine	1 : 67–1 : 681	Population Toba Niveau élevé du génotype susceptible HLA-DQ8
	Brésil	1.66 : 1000	
	Canada	0.9%	
	Chili	1 : 67–1 : 681	
	Colombie	1 : 67–1 : 681	
	Mexique	1 : 67–1 : 681	
	Etats-Unis	1 : 100–200	
Europe	Biélorussie	Donnée manquante	
	Bulgarie	2.65%	Patients avec diabète sucré insulino-dépendant
	Croatie	1 : 519	
	République tchèque	1 : 218	
	Danemark	6.9 : 100,000	
	Estonie	0.34%	
	Finlande	2%	
	France	1 : 250	
	Allemagne	0.9%	
	Grèce	0.18% 8.6%	Adultes Enfants avec diabète sucré insulino-dépendant
	Hongrie	1 : 166	
	Irlande	1 : 300	
	Italie	1 : 106	
	Lettonie	0.35–0.49%	
	Pays-Bas	1 : 198	
	Norvège	1 : 262	Niveau bas de consommation de blé, basse fréquence de HLA-DQ2
	Pologne	1 : 404	Chez les enfants
	Portugal	1 : 134	
	Roumanie	3.9%	Patients avec diabète sucré insulino-dépendant
	Russie	Donnée manquante	
Espagne	1 : 118		
Suède	1 : 190		
Suisse	1 : 132		
Royaume-Uni	1 : 100		
Ukraine	Donnée manquante		
Moyen-Orient	Egypte	0.5%	
	Iran	1 : 100	Quelques études montrant une prévalence en Iran et dans les pays du Moyen-Orient similaire à celle trouvée en Europe de l'Ouest
	Koweït	1 : 18	Diarrhées chroniques
	Turquie	1 : 87	Chez les adultes en Anatolie: 1 : 100
	Arabie Saoudite	12 : 100	Diabète de type 1
	Syrie	1.5 : 100	
Yémen	1 : 18	Diarrhées chroniques	
Asie, Asie du Sud-Est, Australasie	Australie	1 : 82–1 : 125	
	Inde	0.3–1.04%	Population générale; prévalence plus élevée au nord de l'Inde
	Japon	1 : 20.000	Consommation basse de blé, fréquence basse de HLA-DQ2
	Indonésie, Corée, Malaisie, Singapour, îles du Pacifique	Donnée manquante	
Kazakhstan	Donnée manquante		

Tableau 1 : Prévalence de la maladie coeliaque dans les différentes parties du monde (19)

1) *Évolution de l'épidémiologie en fonction des critères techniques*

i) Histoire de la maladie coeliaque

La culture du blé marque la révolution néolithique au niveau du croissant fertile dans le noyau levantin vers 9000 avant JC marquée par le développement des civilisations humaines. La maladie coeliaque est la conséquence de ce changement environnemental lié à l'agriculture.

Areteus de Capadocce dès le 1er siècle décrit les symptômes intestinaux tels que des distensions abdominales, des diarrhées chroniques, des douleurs à l'estomac et des selles blanches, malodorantes et flatulentes qui restent aujourd'hui les manifestations les plus typiques de ce qu'il appelle à l'époque "koiliakos" se traduisant du grec "souffrance dans les intestins" ce qui a donné "coeliaque". Capadocce avait déjà mis en cause une mauvaise digestibilité des aliments et une mauvaise distribution des produits nutritifs dans le corps.

Au XXe siècle, Samuel Gee découvre le lien entre la maladie coeliaque et une cause alimentaire. Il dépeint la maladie coeliaque comme une "indigestion chronique" et déclare que la nourriture est "la partie principale du traitement". L'élément déclencheur reste cependant obscur bien que la farine soit d'ores et déjà incriminée.

Un pédiatre hollandais, William Dicke observe une amélioration de l'état des enfants lors du manque d'accès au blé provoqué par la seconde guerre mondiale. (20)

Margot Chiner dans les années 1950 observe une modification histologique de l'intestin grêle lors de biopsies de patients coeliaques. (21)

ii) Découverte des Anticorps et évolution de l'épidémiologie grâce aux nouvelles techniques

En 1964, l'anticorps anti-gliadine a été découvert. 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 celle-ci, longtemps considérée comme une affection rare de l'enfant, en une maladie fréquente susceptible de se révéler à tout âge. La mise en évidence d'auto-anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène alimentaire causal et contre un auto-antigène apporté par ailleurs les premières indications du rôle du système immunitaire dans la physiopathogénie de la maladie. (22)

Plus tard, une grande étude multicentrique aux États-Unis a effectué un dépistage sérologique de la maladie cœliaque et a trouvé une prévalence globale de 1 sur 133 chez les patients sans risque ; une prévalence qui était similaire à celle des études européennes.

Il est intéressant de noter que la prévalence de la maladie coeliaque prouvée par biopsie chez les adultes serait de 1,2 % et une grande étude basée sur la population sur des personnes âgées de 45 à 76 ans a montré une prévalence séropositive de 1,2 % pour la maladie cœliaque non détectée.

Plus récemment, une étude menée en Finlande a constaté une prévalence encore plus élevée de la maladie cœliaque prouvée par biopsie (2,13 %) chez les personnes âgées (52 à 74 ans). (15)

C) Physiopathologie

Le gluten est dégradé en de multiples fragments après ingestion, un peptide de 33 acides aminés considéré comme un super-antigène. Il est réactif à la transglutaminase. Il y a un répertoire important de peptides de gluten qui induit des peptides de gluten naturels et non-déamidés par la transglutaminase tissulaire capables de stimuler la réponse immunitaire cellulaire T. Ce sont des polypeptides contenant 15% de proline et 35% de glutamine présents dans le blé, l'orge et le seigle sous forme de prolamines. Leur richesse en glutamine en fait un substrat idéal pour la déamidation par la transglutaminase tissulaire. Les peptides riches en proline résistent à la digestion luminale par les protéases gastriques et pancréatiques.

L'interaction est hautement spécifique entre les peptides de gluten sélectionnés et les cellules T restreintes par l'antigène HLA-DQ2 et HLA-DQ8 du CMH de classe II.

1) La transglutaminase tissulaire = de type II

C'est une enzyme qui joue un rôle essentiel dans l'induction de la maladie coeliaque. C'est une protéine de la matrice extra-cellulaire qui possède plusieurs activités enzymatiques et qui est la cible des auto-anticorps (Ac anti-endomysium) caractéristiques de la maladie coeliaque. Outre son activité de déamidation, elle catalyse la liaison covalente de protéines entre un résidu lysine et un résidu glutamine.

Elle déamide les peptides de gluten riches en glutamine. La perte d'un groupement amidé post-traductionnelle est nécessaire pour la stabilité et l'avidité du peptide présenté par HLA-DQ et la reconnaissance des épitopes cellulaires T. La déamidation favorise la reconnaissance de la gliadine par les lymphocytes T. La liaison covalente de l'enzyme à la gliadine favorise la reconnaissance par le système immunitaire et induit une production d'auto-anticorps disparaissant sous régime d'exclusion.

Une potentielle baisse de l'activation du $TGF\beta$ par la tTG induirait la différenciation épithéliale.

2) La gliadine

La gliadine passe la barrière épithéliale lors de la digestion. C'est l'antigène reconnu par les anticorps anti-endomysium. Elle forme un complexe avec la tTG dans la lamina propria, tissu conjonctif lâche sur lequel repose la membrane des épithéliums des organes creux où il y a présentation aux lymphocytes TCD4+ activés du chorion.

Il existe deux motifs d'alpha gliadine pouvant moduler la barrière intestinale une fois liés au récepteur chimiokine 3 libérant la zonuline.

Les peptides de gliadine spécifiques peuvent induire un facteur de croissance épithélial et une prolifération des entérocytes dépendant de l'IL-15, des modifications structurales, des altérations du trafic vésiculaire, la signalisation, la prolifération, et l'activation du stress dans l'immunité innée.

Elle possède un effet chimio-attractif direct sur les neutrophiles en interagissant avec le récepteur fMet-Leu-Phe1.

Elle provoque une augmentation de la perméabilité des jonctions serrées au niveau des cellules grâce à la zonuline.

3) Gènes HLA

Le lien entre la maladie coeliaque comme d'autres maladies inflammatoires ou auto-immunes avec les gènes HLA étaye l'hypothèse immunologique concernant la physiopathologie de cette maladie.

Le complexe tTG-gliadine déamidé est capté par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

La co-existence de cet antigène stimulant, la gliadine, le complexe HLA DQ de classe II et l'auto-anticorps anti-transglutaminase tissulaire est caractéristique de la pathogenèse d'une maladie auto-immune.

4) Les autres acteurs de la physiopathologie

- IL-15

Des cytokines telles que l'IL-15 et les interférons α amorcent la réponse immunitaire innée en polarisant les cellules dendritiques et la fonction des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE). L'IL-15 peut en effet modifier l'homéostasie de ces derniers.

Il contrôle l'expression des deux récepteurs NK (Natural Killer) augmentée sur les LIE.

L'IL-15 est très augmentée dans la maladie coeliaque. Elle stimule la migration, l'expansion progressive, la production d'interféron γ et leur activité cytotoxique ainsi que l'émergence de proliférations malignes. Elle a un effet direct sur les entérocytes et favorise l'hyperplasie cryptique.

Elle favorise la réponse immune adaptative des cellules TCD4+.

- Récepteurs NK

Le premier récepteur NK CD94 est exprimé sur 30% des LIE normaux et 70 à 90% des LIE des patients atteints de maladie coeliaque en phase active.

La forme active du récepteur NK est CD94-NKG2C et son ligand est le HLA-E de classe I induit par interféron γ sur les entérocytes de patients atteints de maladie coeliaque.

Le second récepteur NK activateur est NKG2D et est augmenté significativement au cours de la maladie coeliaque. Ses ligands sont les protéines MICA/B de classe Ib induites par un stress sur les cellules épithéliales. Les protéines ULBP sont de nouveaux ligands identifiés.

Ces deux récepteurs NK sont des molécules co-stimulatrices qui abaissent de façon excessive le seuil d'activation du récepteur T au cours de la maladie coeliaque.

Il est possible que leur seule activation active directement les LIE.

- **Lymphocytes CD4+**

La présentation du complexe TG-gliadine déamidée avec l'antigène de classe II du HLA engendre ensuite la présentation aux lymphocytes TCD4+ spécifiques du chorion. Les lymphocytes TCD4+ vont activer le récepteur cellulaire T (TCR) α/β et induire une réponse cytokinique de type Th2 avec sécrétion d'interleukines ce qui entraîne la production d'anticorps anti-gliadine et anti-tTG par stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes.

Ils induisent la production des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et interférons.

Ils sont à l'origine des lésions épithéliales associées à un infiltrat du chorion par des plasmocytes à IgA, des lymphocytes T (LT) CD4+ CD25+ activés et à un infiltrat intra-épithélial massif.

La présentation du gluten aux cellules T CD4+ effectuée par les cellules dendritiques ainsi que par les macrophages, les cellules B et même les entérocytes exprimant le HLA de classe II engendre la circulation dans la lamina propria et l'activation et la prolifération des cytokines pro-inflammatoires, les métalloprotéases et les facteurs de croissance des kératinocytes par les cellules stromales.

- **LIE cytotoxiques CD8+**

Les cytokines pro-inflammatoires telles que les TNF- α et interférons peuvent activer les LIE cytotoxiques CD8+ et recruter des cellules de l'inflammation comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les monocytes menant à une hyperplasie des LIE.

Deux sous-types de populations principales de LIE sont modifiés au cours de la maladie coeliaque:

- ▶ Les LIE CD8+ possédant un récepteur T α/β pour l'antigène augmente de façon massive au cours de la phase active
- ▶ Les LIE T γ/δ augmentent de façon variable mais prolongée après exclusion du gluten

Les LIE coeliaques en phase active expriment la forme active du récepteur NK (CD94-NKG2C).

- **la zonuline**

Elle participe à l'augmentation de la perméabilité des jonctions serrées des cellules internes en présence de gliadine. Elle désorganise les jonctions serrées et altère la perméabilité intestinale. C'est l'analogue endogène eucaryote d'une endotoxine produite par la bactérie responsable du

choléra. Elle augmente dans la maladie coeliaque et le diabète de type I. Elle est précurseur de l'haptoglobine 2 utilisée comme marqueur non spécifique de l'inflammation.

- **Les inhibiteurs de l'amylase/trypsine**

Ce sont des molécules conférant une résistance aux parasites du blé. Ils jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire innée.

Cela engage le complexe Toll4-MD2-CD14 comme régulateur positif des marqueurs de maturation et de libération des cytokines pro-inflammatoires.

La physiopathologie de la MC dépend de tous ces acteurs. La transglutaminase (tTg), grâce à sa fonction de déamidation, crée des charges négatives au niveau des peptides de la gliadine favorisant leur ancrage dans les poches à peptides des molécules DQ2 et DQ8, qui contiennent des acides aminés chargés positivement. Les anticorps anti-gliadine sont produits grâce aux signaux auxiliaires fournis par les lymphocytes T CD4+ spécifiques de la gliadine. Les anticorps anti-tTg n'apparaissent qu'en présence de gliadine. La tTg est capable, grâce à sa fonction de catalyse des liaisons entre protéines, de se fixer de façon covalente à la gliadine. La gliadine se comporte alors probablement comme une molécule carrier et permet la production d'anticorps anti-tTg, grâce aux signaux de co-stimulation donnés par les lymphocytes T anti-gliadine aux lymphocytes B (LB) et aux autres cellules présentatrices d'antigène (CPA) présentant à la fois les peptides de la gliadine et de la tTG. (23)

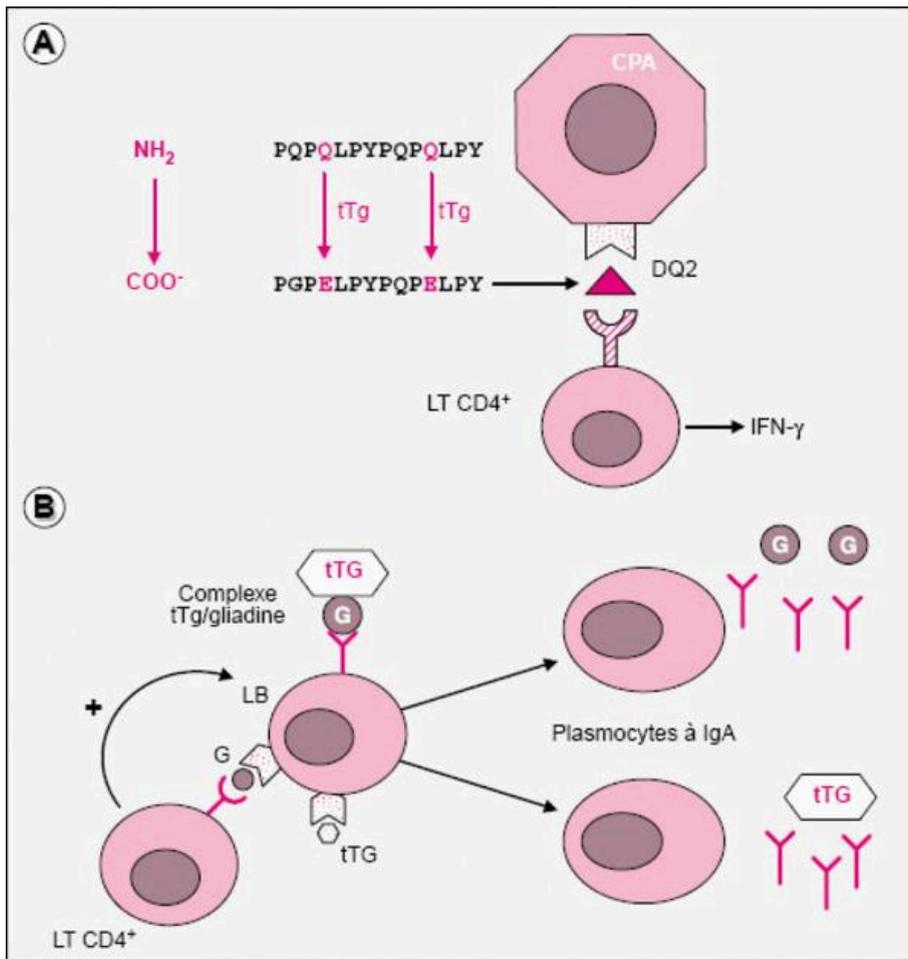


Figure 2 : Physiopathologie de la maladie coeliaque (23)

5) Conséquences de ces interactions

- Augmentation de la perméabilité intestinale

Elle favorise le passage transépithélial de la gliadine paracellulaire vers la lamina propria.

Le trafic du gluten de la lumière intestinale à la lamina propria sur laquelle repose les cellules épithéliales démontre une hyper-perméabilité intestinale dans la MC. La réaction auto-immune est une anomalie, une conséquence du trafic cellulaire sans facteurs de prédisposition. Une augmentation de la perméabilité intestinale est liée à une réponse primaire de différenciation myéloïde 88 chez les souris.

Un passage transcellulaire lors de phases aiguës de la maladie grâce au récepteur TFCD7 ainsi qu'un passage du côté basolatéral au côté luminal engendrent une rétrotranscytose des complexes Ig1-gliadine et un phénomène inflammatoire.

- **Lésions intestinales**

Elles sont liées à la rencontre entre un antigène alimentaire (le gluten et les prolamines apparentées) et un individu génétiquement prédisposé.

Elles sont la conséquence du recrutement des cellules inflammatoires.

- **Hyperplasie des cryptes**

La synthèse de métalloprotéinases par les macrophages va déstructurer la matrice extra-cellulaire. Les fibroblastes permettent l'augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR par amplification de la production des transglutaminases. L'architecture de la muqueuse entérocytaire est modifiée. Une atrophie villositaire et une hyperplasie des cryptes surviennent secondairement à la mort des cellules épithéliales intestinales induites par les LIE après contact des cellules LTCD4+ de la lamina propria avec le gluten. (24)

Fig. 1

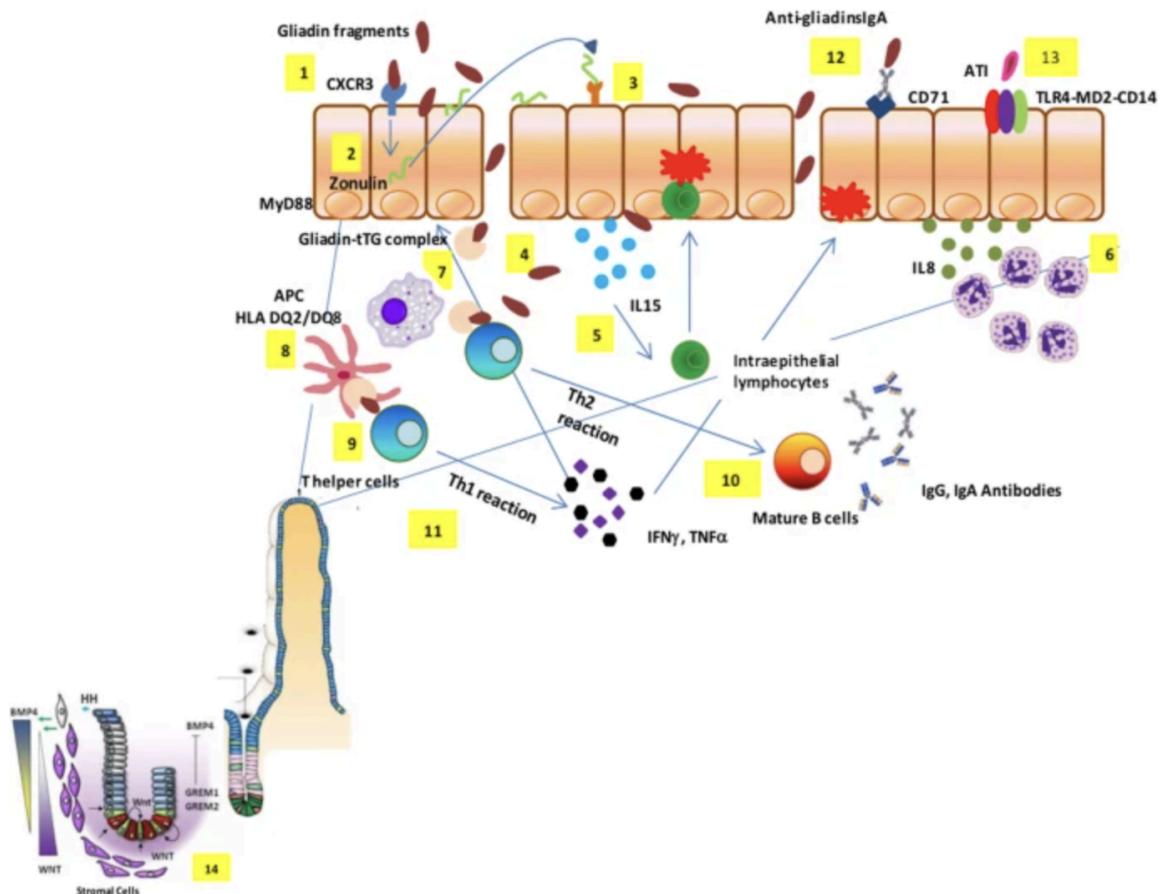


Figure 3 : Trafic du gluten de la lumière intestinale à la lamina propria (24)

II) Diagnostic de la maladie coeliaque

A) Maladies associées

1- Les maladies auto-immunes

La survenue d'autres maladies auto-immunes augmente avec l'âge du patient au moment du diagnostic. En cause, le modèle physiopathologique qui semble être sensiblement le même pour plusieurs MAI. Il existe une similitude génétique avec plusieurs maladies auto-immunes comme le diabète de type I, les maladies du foie et de la thyroïde ainsi que la polyarthrite rhumatoïde.

Le terrain génétique expose à la déclaration de plusieurs pathologies associées, la cause en est la surreprésentation des allèles HLA. En effet, certains gènes communs prédisposent à un dérèglement du système immunitaire conférant un terrain de susceptibilité à la personne les possédant.

Ces comorbidités ne peuvent donc pas toujours être empêchées car les facteurs environnementaux jouent un rôle secondaire à l'expression de la maladie.

Elles doivent toujours être recherchées au diagnostic de la maladie coeliaque.

Ces manifestations cliniques peuvent avoir lieu au niveau digestif ou d'un autre organe.

Nous parlons de 30% des patients de plus de 20 ans qui découvrent une atteinte auto-immune.

i) Le diabète de type I

Les MAI les plus souvent rencontrées ensemble avec le diabète de type I sont la thyroïdite et la maladie coeliaque.

Parmi ces dysfonctionnements du système immunitaire il y a l'association la plus connue entre la maladie coeliaque et le diabète de type 1 systématiquement recherchée par les diabétologues. Par ailleurs, 90% des coeliaques sont d'abord diabétiques. D'où la pertinence d'un dépistage en recherchant les Anticorps circulants tTG-IgA une fois le patient déclaré diabétique et ce tous les ans durant 3 ans. Le diagnostic de la maladie coeliaque se fait généralement en même temps que celui du diabète de type 1 ou peu de temps après.

Des similitudes sur les gènes d'histocompatibilité HLA-DQ2 et HLA-DQ8 et le taux de zonuline important en sont les causes primaires. La prévalence de cette association est de 3 à 8% et nous savons dorénavant qu'une alimentation sans gluten permet une diminution des prises d'insuline pour ces patients.

On recommande alors une alimentation variée et dépourvue de gluten en équilibrant les calories plutôt qu'une alimentation pour « diabétique ». (25)

ii) La thyroïdite auto-immune

Les maladies de la thyroïde notamment la thyroïdite d'Hashimoto devraient être recherchées aussi, les symptômes n'étant pas marquants à première vue.

Chez les diabétiques de type I, le dépistage des anticorps circulants accompagne les dosages hormonaux.

On retrouve le plus souvent des anticorps anti thyroïde au moment du diagnostic du diabète chez les diabétiques avec un âge avancé soit dans la deuxième décennie.

C'est la première cause d'hypothyroïdie qui peut engendrer une altération du tissu thyroïdien.

Celle-ci nécessite le dosage de la TSH : l'hormone thyroïdienne chez le malade et chez les parents au 1^{er} degré au moment du diagnostic et à des intervalles réguliers.

Il existe un traitement : la lévothyroxine LT4 à administrer à des doses adaptées car lors de la découverte récente du diagnostic, l'intensité de la destruction villositaire peut plus ou moins empêcher l'absorption de l'hormone. L'arrêt des éventuels autres médicaments à ce stade est souhaité. (25)

iii) L'hépatite auto-immune

Il peut y avoir une inflammation des cellules du foie, elles aussi attaquées par le système immunitaire, il s'agit de l'hépatite auto-immune. Le diagnostic est souvent tardif si l'hépatite est chronique car les symptômes sont indécélables. Il peut aussi les rares fois où elle survient se dévoiler plus sévèrement. Des tests sur le fonctionnement du foie devraient donc être entrepris au moment du diagnostic de la MC puis régulièrement.

Une étude suggère qu'une augmentation des transaminases de manière inexplicable pourrait être en lien avec une maladie coeliaque. La recherche des anticorps spécifiques mériterait d'être effectuée afin de permettre un diagnostic précoce de celle-ci permettant de mettre en place une stratégie thérapeutique dès le stade débutant.

Les perturbations hépatiques sont en effet un signe déterminant dans le pronostic des patients, l'atteinte du foie pouvant être liée à une hépatopathie sous-jacente. Les tests sanguins doivent être prolongés plus de 12 mois afin d'avoir un suivi de l'évolution de cette atteinte, une biopsie du foie peut par la suite être nécessaire pour vérifier son état.

La potentialité d'association de ces MAI permet de réaliser un diagnostic précoce de ces pathologies. Bien que les stratégies de dépistage et de thérapeutiques restent à mettre en place, l'avancée permise par ces études est conséquente. Un lien a été mis en évidence entre la carence en vitamine D et l'apparition de maladies auto-immunes de ce type. (26)

Tableau 2
Maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque.

Associations certaines	Associations à confirmer	Associations décrites de façon sporadique
Dermatite hépréiforme Diabète de type 1 Thyroïdite auto-immune Maladie de Gougerot-Sjögren	Cirrhose biliaire primitive Maladie d'Addison Arthrite chronique juvénile	Polyarthrite rhumatoïde Néphropathie à IgA Sarcoïdose Maladies inflammatoires intestinales Hépatites auto-immunes Lupus érythémateux disséminé Vascularites Polymyosite Myasthénie

Tableau 2 : Maladies auto-immunes associées à la maladie coeliaque

2- Autres maladies associées à la maladie coeliaque

L'accroissement de la susceptibilité des individus peut engendrer d'autres troubles comme le syndrome de Sjögren, la sclérose en plaque, la maladie d'Addison, l'arthrite, la maladie de Biermer et des maladies cutanées comme le psoriasis et le vitiligo. (27)

B) Les facteurs favorisants et déclenchants

L'origine de cette pathologie est multifactorielle.

1- Les facteurs génétiques favorisants les maladies auto-immunes

La prédisposition génétique est une condition nécessaire mais pas suffisante pour présenter la maladie cœliaque.

Les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie coeliaque comme l'ont montré les études concernant le complexe majeur d'histocompatibilité.

Les allèles HLA-DQ2 et HLA-DQ8 :

HLA-DQ2 et HLA-DQ8 sont des allèles de susceptibilité génétique mis en évidence chez la majorité des patients atteints. Être porteur de ces allèles est une condition sine qua non pour pouvoir contracter la maladie.

Ces antigènes des leucocytes humains sont des gènes d'histocompatibilité indicatifs de la présence de la maladie. D'autres gènes qui ne codent pas pour l'antigène HLA seraient aussi caractéristiques de la MC.

Les antécédents familiaux :

Ces éléments sont confirmés par les études familiales réalisées chez les apparentés au premier degré, celles réalisées chez les jumeaux monozygotes mais aussi chez les parents, enfants, frères et sœurs souffrant déjà de la maladie coeliaque. Les antécédents familiaux sont associés à un risque élevé de MC supérieur à celui lié aux parents du deuxième degré. Ces facteurs génétiques

expliquent les associations pathologiques parfois observées ; dans ce cas, la maladie coeliaque est en règle générale peu ou pas symptomatique.

Polymorphisme de plusieurs gènes :

Susceptibilité à l'intolérance au gluten chez les porteurs de MAI (DT1, maladies de la thyroïde et du foie, vitiligo entre autres).

Syndrome génétique :

La prévalence sérologique est de 10 à 20% mais cette estimation est variable selon les études.

Des associations à une maladie de Biermer, un syndrome de Turner et une trisomie 21 ont été décrites.

De nombreuses maladies sont associées à la maladie cœliaque : affections auto-immunes (thyroïdite, maladie d'Addison, anémie hémolytique), atteinte hépatique sous forme d'une hypertransaminasémie (avec lésions hépatiques non spécifiques régressives sous régime sans gluten (RSG)), hépatite auto-immune, plus rarement manifestations neurologiques (épilepsie avec ou sans calcifications cérébrales temporo-occipitales, du système nerveux central, du cervelet ou du système nerveux périphérique). (28)

2- Les facteurs environnementaux

i) Exposition au gluten

Le gluten est l'élément déclencheur dans la maladie coeliaque, les individus peuvent tolérer pendant une bonne partie de leur vie le gluten et devenir coeliaque à un âge avancé ce qui participe à la complexité de cette maladie en lien avec une rupture de la tolérance. Cette rupture est multifactorielle.

S'il est absent de l'alimentation, la maladie ne se développe pas et devient invisible à tous les niveaux.

Cependant, il est rare de ne pas le rencontrer dans l'alimentation de toute évidence mais aussi dans les particules que l'on respire ou les objets que l'on touche.

Le gluten entraîne des modifications physiopathologiques au niveau de la muqueuse intestinale. On peut l'accuser dans la perméabilité intestinale, dans la reconnaissance de l'Antigène HLA, dans les réponses immunitaires qu'il induit et aussi celle de la transglutaminase tissulaire.

L'âge d'introduction du gluten ou la durée d'allaitement maternel sont des causes qui étaient suggérées dans le passé mais qui sont à priori sans impact majeur dans le développement de la maladie. (29)

ii) Les infections

Il n'y a pas pour l'instant de liens bien établis entre la maladie cœliaque et une éventuelle origine infectieuse. On pourrait envisager que des infections gastro-intestinales contractées dans l'enfance y sont à l'origine.

Des infections virales notamment par des réovirus font l'objet de nombreuses études. Des rotavirus ou des adénovirus seraient liés à une augmentation de l'expression des allèles HLA-DQ et la concentration de transglutaminase tissulaire. (29)

iii) Les toxiques et les médicaments, les hormones

Les médicaments, toxiques et les facteurs hormonaux importants comme le suggèrent la prédominance féminine des personnes atteintes de MAI, l'aggravation de certaines MAI lors de la grossesse et la diminution habituelle de l'incidence après la ménopause sont des données intéressantes même si cela n'a pas été encore démontré... (29)

C) Formes et classification de la maladie cœliaque

Il n'existe pas de classification des différentes formes prises par la maladie coeliaque.

L'enjeu est de découvrir quels costumes peut revêtir cette pathologie afin de mettre en place une stratégie thérapeutique de façon précoce. Le défi est rude compte tenu des formes asymptomatiques mais aussi des cas atypiques recensés à travers quelques études. (30)

1- Une maladie protéiforme

i) Les formes digestives

Ce sont les formes les plus typiques, surtout retrouvées chez le nourrisson mais aussi chez le jeune adulte, c'est la partie émergée de l'iceberg, c'est le tableau clinique évocateur dont la maladie coeliaque est l'étiologie principale.

Cliniquement on retrouve :

- Diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption.
- anomalies des selles qui sont trop nombreuses, trop volumineuses, molles, typiquement en « bouse ». Celles-ci sont grasses du fait de la malabsorption lipidique et putride du fait de la malabsorption protéique.
- On peut parfois noter une peau sèche et des cheveux cassants et, dans les formes sévères, des œdèmes par hypoprotidémie, ou un rachitisme par carence en vitamine D et calcium.
- Cassure des courbes de croissance pondérales puis staturales
- Gros ventre et des membres grêles du fait de la fonte des masses musculaires, alors que la fonte du panicule adipeux est bien visible au niveau des fesses molles, « flasques »

Biologiquement, on note une carence en fer avec anémie hypochrome presque constante et des carences en vitamines liposolubles le plus souvent asymptomatique.

ii) Les formes paucisymptomatiques

- Anémie ferriprive résistante aux traitements substitutifs
- Retard de croissance ou pubertaire isolé.
- Troubles digestifs : douleurs abdominales, des troubles chroniques du transit sous forme de vomissements ou même de constipation (trouble de la motricité intestinale)
- Hypertrophie des ganglions mésentériques (forme pseudotumorale) ou des cavitations ganglionnaires
- Hyposplénisme
- Ostéopénie
- Anémie isolée

iii) Les formes silencieuses ou asymptomatiques

Ce sont les personnes sans symptômes. Soit totalement asymptomatiques, soit présentant des troubles digestifs variés ou une anémie avec une carence en fer et dont l'histologie revient positive ainsi que la sérologie.

iv) Les formes familiales

Les apparentés au premier degré d'une personne coeliaque ont 10% de chance de présenter la maladie. Le dépistage automatique de cette catégorie de personnes permet la détection chez ces personnes même si elles sont asymptomatiques ou peu symptomatiques.

v) Associations morbides et complexes extra digestives

Le diabète insulino-prive :

La prévalence de l'atrophie villositaire dans le diabète insulino-prive de l'enfant est de 1 à 11 % selon les études.

La dermatite herpétiforme :

Plus de 60 % des patients porteurs d'une dermatite herpétiforme ont une atrophie villositaire totale ou subtotale et 30 % de ces patients ont une atrophie villositaire partielle. Il est remarquable de noter que le régime sans gluten (RSG) permet en règle de guérir la maladie cutanée.

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.

vi) Les formes latentes ou potentielles

Cette notion est liée au fait que le statut génétique de certains sujets constitue une prédisposition à développer, dans certaines conditions, une maladie coeliaque. La maladie coeliaque apparaît, en effet, associée dans plus de 90 % des cas aux groupes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

vii) Les formes évolutives

En l'absence de traitement, le patient s'expose aux complications des malabsorptions : retard de croissance, ostéoporose, fractures pathologiques, anomalies de l'émail dentaire. Il a été aussi rapporté une augmentation de l'incidence des cancers digestifs, en particulier des lymphomes. La rechute à l'arrêt du traitement va dépendre de nombreux facteurs y compris de la durée du RSG et de la quantité de gluten ingérée. Cette rechute peut prendre des formes variées, avec un syndrome de malabsorption, ou rester asymptomatique.

2- Cas atypiques : exemple de 3 trois études

i) Infarctus du myocarde et thrombopathie

“Mme K., 37 ans d'origine algérienne adressée, par le service de cardiologie, pour un bilan étiologique dans les suites d'un infarctus du myocarde inaugural dû à une thrombose de l'artère interventriculaire antérieure traitée médicalement dans un contexte d'anémie chronique ferriprive. Les investigations réalisées en cardiologie étaient négatives pour la thrombophilie, et la mutation JAK2. Les anticorps antinucléaires étaient légèrement positifs à 1/320 sans spécificité. Une transfusion sanguine a eu lieu devant une hémoglobine à 7,7 g/dL. L'interrogatoire de la patiente ne retrouve pas d'antécédent particulier hormis une anémie chronique non explorée. L'examen clinique est sans particularité, hormis une maigreur. Il n'existe pas de notion de diarrhées chroniques. Les explorations digestive et gynécologique étaient négatives. Les anticorps anti-transglutaminases sont revenus très positifs à un titre supérieur à 300 U/mL avec des anti-gliadine très élevés en IgG et en IgA à 83 et 74, respectivement. L'entéro-scanner était compatible avec une maladie cœliaque.” (31)

ii) Hypocalcémie et carence en vitamine D

“Mme H., 22 ans d'origine iranienne, vue fin 2013 en hospitalisation pour une hypocalcémie sévère révélée dans un contexte de crise de tétanie douloureuse. Les antécédents sont marqués par une allergie au banane, farine et dattes, régime plutôt végétarien et une grossesse menée à terme il y a 14 mois avec poursuite d'un allaitement encore à 5/6 tétées par jour. L'examen retrouvait un poids de 38 kg pour 1,62 m (IMC 15 kg/m²), avec un poids habituel antérieur 45 kg sans notion de diarrhées. Le reste de l'examen était normal. La biologie ne montrait pas d'anémie

mais une calcémie basse à 40 mg/L reconstruite en ionisée à 0,85 mmol/L avec une parathormone élevée à 260 ng/L, une phosphorémie normale, vitamine D effondrée < 4 ng/mL, folates et vitamine A diminués. L'albumine était à 41 g/L et préalbumine à 0,16 g/L. Les anticorps anti-transglutaminases étaient positifs à 25. L'électrocardiogramme retrouvait des ondes T négatives diffuses. La radiographie des poignets montrait une épiphysiolyse marquée témoin d'une hypocalcémie chronique. L'IRM cérébrale n'a pas montré de calcifications." (31)

iii) Troubles psychiatriques

“Troubles psychiatriques révélant une maladie coeliaque dans sa forme catastrophique:

Contexte :

Nous rapportons pour illustrer ces propos, une forme sévère de MC avec troubles neuro-psychiatriques survenue dans le peri-partum et dont le diagnostic n'est redressé qu'après de nombreuses années. Il s'agissait d'une patiente de 46 ans, G1P1 (mort-né), traitée par neuroleptiques et antidépresseurs (haloperidol, miansérine) suite à une psychose puerpérale survenue dix ans plus tôt.

Clinique : Elle était admise en hôpital à domicile, pour exploration d'une altération de l'état général et d'une thrombophlébite profonde étendue survenue suite à une fracture pertrochantérienne bilatérale. L'interrogatoire notait des épisodes diarrhéiques et l'examen clinique retrouvait une patiente cachectique (BMI à 15,55), pâle, confinée au lit avec des escarres lombo-fessiers. L'examen neurologique objectivait une multinévrite. On notait également un état dépressif manifeste à type de déni, repli sur soi, mutisme et troubles de l'idéation.

Biologie : Les examens biologiques mettaient en évidence un syndrome de malabsorption avec anémie hypochrome, microcytaire hyposidérémique (hémoglobine à 9 g/dL), une hypocalcémie à 70 mg/L, une hypoprotidémie à 50 g/L, une hypocholestérolémie à 3,1 mmol/L, une hypovitaminose D à 3 ng/mL et un taux de vitamine B12 à 110 pg/L. La recherche de thrombophilie constitutionnelle (Pr C, Pr S, RPCA, antithrombine) et acquise (antiphospholipides) était négative. L'homocystéinémie était à 12,2 mmol/L (n10) et le scanner cérébrale était sans particularités. La symptomatologie digestive, les signes de malabsorption et les désordres métaboliques induits évoluant dans un contexte de psychose (présumée réactionnelle) orientaient vers une MC dont le diagnostic était retenu sur une sérologie fortement positive (taux d'IgA anti-complexe transglutaminase tissulaire-peptides d'anti-gliadine desamidés supérieur à 300 UI) et des biopsies duodénales qui mettaient en évidence une atrophie villositaire subtotale. À deux mois du régime sans gluten et d'arrêt définitif des neuroleptiques, une évolution clinique spectaculaire marquée par la reprise d'une autonomie (motrice, sphinctérienne), d'une récupération mentale et émotionnelle et d'une prise pondérale de 6 kg. La conjonction d'une dénutrition, infertilité et ostéomalacie signant une carence prolongée en vitamine D et de désordres psychiatriques (non améliorés par les neuroleptiques) est souvent attribuée à une anorexie mentale et retarde le diagnostic de la MC. L'état dépressif de notre patiente peut être considéré non seulement réactionnel au vécu difficile (perte d'un enfant), mais constitue également une

conséquence physiologique directe de l'affection. Le lien étiopathogénique de la MC et des troubles psychiatriques qui reposait sur des hypothèses toxiques et génétiques ont cédé le pas à celles d'un hypofonctionnement monoaminergique central dont les liens métaboliques avec la malabsorption des précurseurs des monoamines et de l'acide folique restent à clarifier. Sur le plan thérapeutique, le régime sans gluten a nettement amélioré les répercussions somato-psychiatriques initialement résistantes aux antidépresseurs chez notre patiente. Notre résultat est comparable à celui rapporté par Corvaglia et al. Loin de constituer uniquement une pathologie gastro-intestinale, la MC reste une affection d'expressions polymorphes dont les signes cliniques non spécifiques peuvent retarder le diagnostic. Les données sur l'association de l'affection et les divers désordres psychiatriques restent peu documentées. Les perspectives d'avenir doivent définir leurs caractéristiques et identifier ceux qui seront sensibles et réversibles sous régime sans gluten." (32)

3- Classification de la maladie coeliaque selon l'intensité des signes et le degré de réponse au traitement

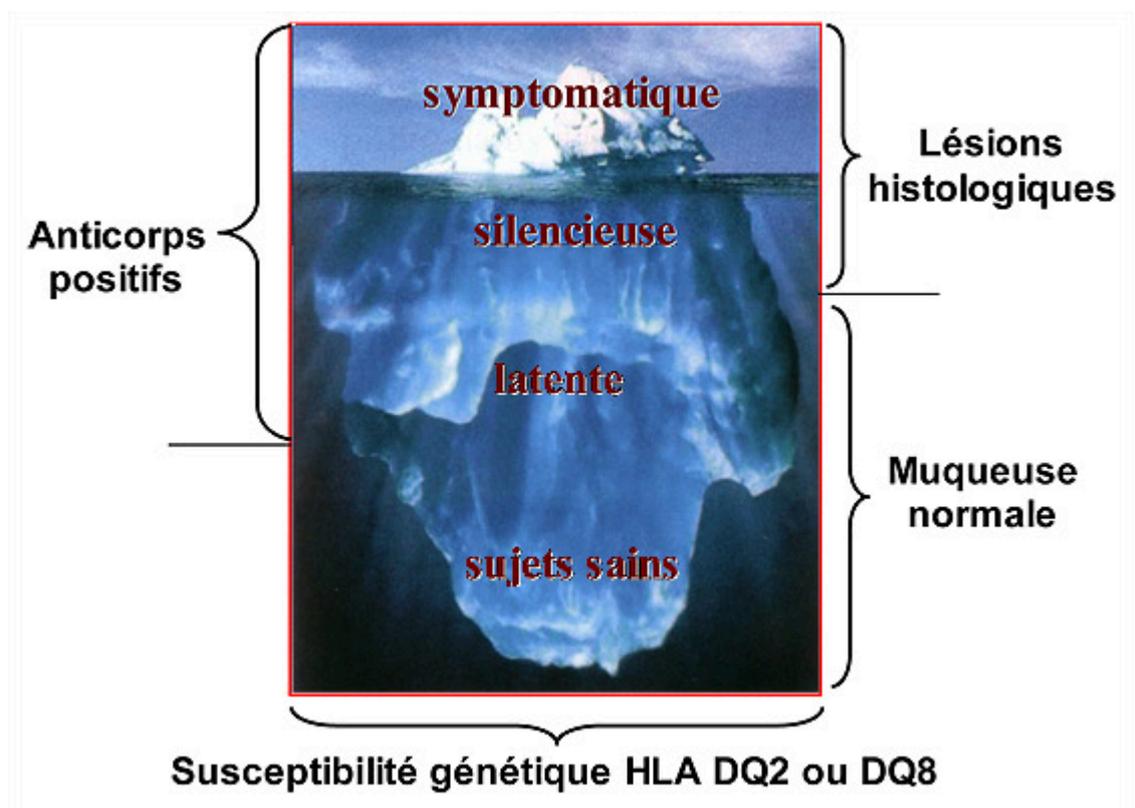


Figure 4 : Le modèle de l'iceberg

Une fois identifiée la MC selon les formes vues précédemment et compte-tenu des atypies possible, nous pouvons classer la maladie coeliaque selon le degré de manifestation des symptômes les plus classiques aux moins classiques et en fonction du degré de réponse au traitement comme le suggère le tableau suivant :

Classification de la maladie coeliaque	
MC clinique ou typique ou symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> - entéropathie induite par le gluten se présentant avec des signes ou symptômes de malabsorption/ malabsorption globale (tels que diarrhée ou malnutrition) - syndrome de malabsorption (indiqué par une perte de poids, une stéatorrhée et un œdème secondaire à une hypoalbuminémie) - anémie - fatigue - douleurs abdominales
MC subclinique	- inférieure au seuil de détection clinique
MC latente ou potentielle	<ul style="list-style-type: none"> - muqueuse intestinale grêle normale - qui présentent un risque accru de développer une MC - sérologie CD positive - nombre accru d'IEL dans les villosités ou une expression accrue de cellules γ ou δ - parents au premier degré des patients atteints de MC
MC atypique ou non classique	<ul style="list-style-type: none"> - symptômes gastro-intestinaux (dont syndrome du côlon irritable, dysfonctionnement hépatique) - manifestations extra-intestinales : maladie/des symptômes métaboliques (retard de croissance, dysfonctionnement thyroïdien (hypo/hyper), signes neurologiques dont dépression et ataxie au gluten, maladie de la reproduction (anomalies de la ménarche et de la ménopause), maladie bucco-dentaire/cutanée, dermatite herpétiforme (DH) ; signes osseux - carences nutritionnelles importantes (fer)
MC silencieuse ou asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> - personnes atteintes de la maladie cœliaque asymptomatique à la maladie cœliaque et au sevrage du gluten - Asymptomatique même en réponse à un interrogatoire direct
MC réfractaire	- symptômes et de signes de malabsorption persistants ou récurrents avec atrophie villositaire (AV) malgré un régime sans gluten strict pendant plus de 12 mois
Sensibilité au gluten non coeliaque (SGNC)	- Une ou plusieurs manifestations immunologiques, morphologiques ou symptomatiques diverses qui sont précipitées par l'ingestion de gluten chez les personnes chez lesquelles la MC a été exclue

Tableau 3 : Les différentes manifestations de la maladie coeliaque

D'après les définitions d'Oslo, le choix des termes pour définir et classer la maladie coeliaque est important. Les termes de maladies typiques et atypiques pour parler des formes générales sont actuellement remises en question car l'évolution des connaissances démontre que la typicité des manifestations de la maladie coeliaque n'est justement plus définie comme historiquement.

De même préférons le terme de "maladie subclinique" plutôt que "asymptomatique" ou "silencieuse", "potentielle" plutôt que "latente". (33)

D) Les symptômes cliniques

Il existe un large éventail de symptômes cliniques pouvant varier considérablement d'un patient à l'autre.

Le diagnostic est affirmé par un faisceau d'arguments cliniques et biologiques mais aussi par la régression de ces signes en cas d'éviction totale du gluten.

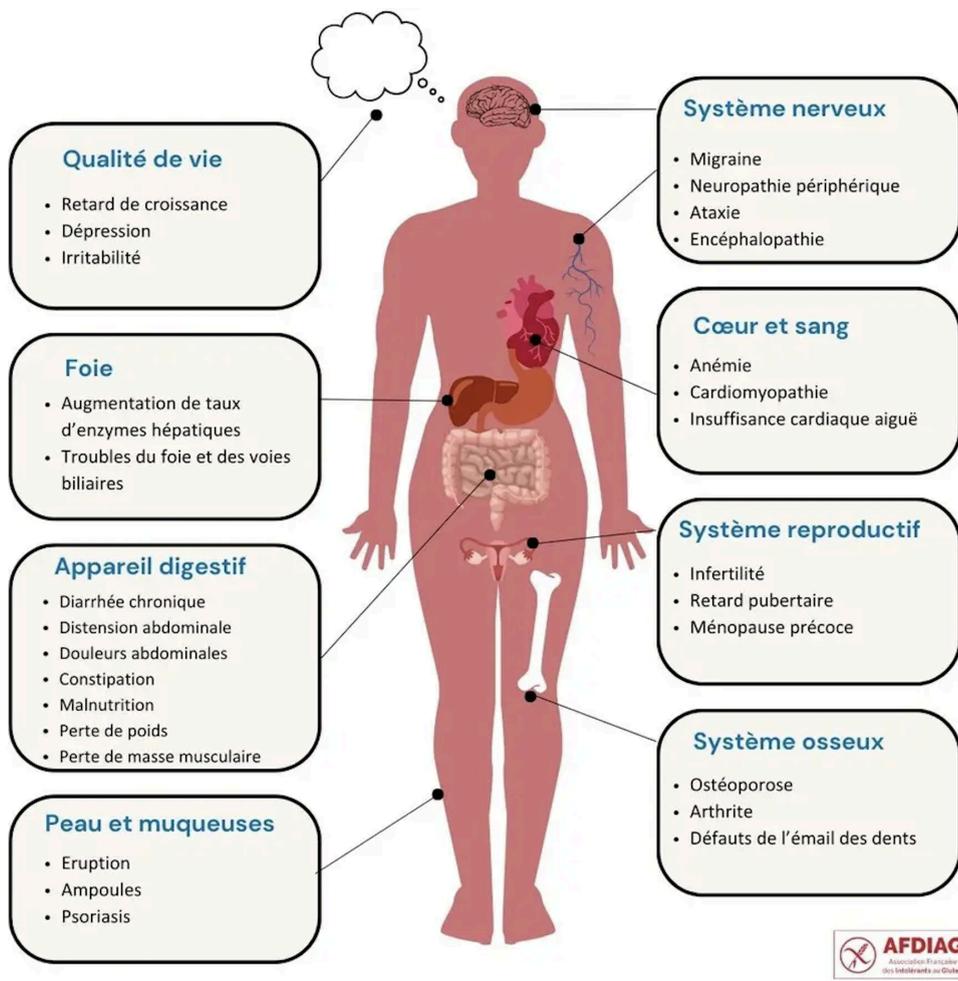


Figure 5 : Les symptômes de la maladie coeliaque (34)

De façon générale, la forme classique est représentée par des symptômes gastro-intestinaux spécifiques et semblables au syndrome de l'intestin irritable. Ils regroupent les diarrhées chroniques, les ballonnements, les maux de ventre, les nausées, vomissements, stéatorrhées et météorismes. Les selles sont irrégulières, la constipation pouvant faire suite aux épisodes de diarrhées intenses, et sont génératrices de distension abdominale.

Tableau 1
Présentations cliniques de la maladie cœliaque.

Forme classique	Forme « non classique »
<i>Diarrhée chronique</i>	<i>Digestifs</i>
<i>Retard staturo-pondéral/amaigrissement</i>	Douleurs abdominales récurrentes, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, vomissements, constipation, syndrome de l'intestin irritable
<i>Syndrome de malabsorption</i>	<i>Extra-digestifs</i>
Anémie micro-/normo- ou macrocytaire (carence en fer, folates et B12)	Asthénie chronique, lésions de l'émail dentaire, aphtoses buccales récidivantes, troubles de la reproduction, troubles neurologiques (neuropathie périphérique, épilepsie, ataxie, migraines) ou psychiatriques, ostéoporose et ostéomalacie, polyarthralgies inexplicables
Œdèmes liés à une hypo albuminémie	<i>Maladies auto-immunes associées (Tableau 2)</i>
<i>Stéatorrhée</i>	Dermatite herpétiforme, arthrite chronique juvénile, syndrome de Gougerot-Sjögren, cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, thyroïdite, diabète de type 1, maladie d'Addison, etc.

Tableau 4 : Présentation clinique de la maladie cœliaque (35)

Chez les enfants et adolescents, une perte de poids est souvent remarquée entraînant des troubles de la croissance staturo-pondérale et un retard pubertaire.

Cette perte de poids ou difficulté à en prendre peut engendrer une faiblesse voire une fatigue chronique et persistante associée à une perte musculaire souvent confondue avec un syndrome de malnutrition comme l'anorexie voire une dénutrition.

Cette dernière pourtant réelle peut être reliée à la malabsorption associée aux troubles digestifs et à l'atrophie villositaire. En effet de nombreuses carences se mettent en place pouvant devenir sévères.

Des carences en fer, en calcium, en vitamines B12 et folates et en vitamines liposolubles A, D, E, K, en sels minéraux et en zinc sont notamment remarquées engendrant d'autres symptômes cliniquement moins classiques pour certains :

- Une anémie ferriprive réfractaire ou carence martiale,
- Une carence en calcium et en vitamine D associée à une inflammation chronique expliquent les troubles osseux : ostéomalacie ; faible densité minérale osseuse amenant à une ostéoporose ; ostéopénie ; douleurs osseuses : arthralgies/arthrites ; fractures répétées lors de traumatismes minimes ; hypoplasie de l'émail dentaire
- Une carence en vitamine K responsable d'hémorragies, saignements des muqueuses
- Troubles reproductifs : fausses couches, ménopauses précoces
- Aménorrhée
- Troubles neurologiques : Ataxie, Atrophie, Tétanie, neuropathies périphériques, encéphalopathies, dépression, irritabilité, troubles de l'humeur et de l'attention, épilepsie
- Hyposplénisme
- Pancréatite aiguë ou chronique
- Cardiopathie, Insuffisance Cardiaque Aiguë
- Intolérance au lactose
- Peaux et muqueuses : éruptions, psoriasis, ampoules, stomatites aphteuses récurrentes, glossites, dépigmentations cutanées (vitiligo), dermatite herpétiforme de Dühring
- Invagination intestinale

- Atteintes du foie et des voies biliaires
- Œdème des membres inférieurs, ascite
- Hippocratisme digital, alopecie, RGO, œsophagites à éosinophiles, lymphome du grêle...

Ces signes cliniques ou paracliniques sont caractéristiques de la forme subclinique de la maladie cœliaque généralement non identifiée lors des dépistages de masse de la maladie cœliaque car les patients sont considérés comme asymptomatiques par absence de signes spécifiques.

A noter que 40% des diagnostics de maladie coeliaque sont observés chez des personnes en surpoids et 13% chez des patients obèses.

Des pathologies telles que le DICV, le syndrome de Sjögren, maladies auto-immunes associées : Diabète de type I, maladies du foie et de la thyroïde...peuvent venir compléter le scénario clinique.

Si l'ostéoporose et les problèmes osseux sont souvent des signes spécifiques, ces symptômes cités ci-dessus, éloignés de la sphère digestive, ont parfois été recensé plus rarement lors de découverte de diagnostic de la maladie cœliaque. C'est le cas de l'ataxie au gluten qui représente 40% des syndromes cérébelleux et engendre un manque de coordination des mouvements volontaires.

C'est aussi le cas de la dermatite herpétiforme qui se manifeste par des vésicules prurigineuses ou bulles sur les coudes, genoux et les fesses préférentiellement. En effet des Immunoglobulines A anti transglutaminase épidermique sont retrouvés dans le derme papillaire. Des anticorps anti-transglutaminase tissulaires sont également retrouvés au cours de cette symptomatologie.

Ces derniers sont rapportés en absence d'entéropathies et doivent généralement faire l'objet d'analyses plus poussées dans des centres spécialisés.

Les signes biologiques :

- Anémie modérée ou plus ou moins sévère par carence en fer et/ou folates,
- hypoprotidémie, hypoalbuminémie,
- hypocalcémie,
- hyperamylasémie,
- baisse du taux de prothrombine et des facteurs vitamine K dépendants,
- hypocholestérolémie par fuite des lipides dans les selles,
- hypophosphatémie, baisse des phosphatases alcalines en lien avec la carence en vitamine D
- hypertransaminémie
- thrombocytes, corps de Howell-Jolly

D'autre part, une intolérance au lactose est souvent associée à l'intolérance au gluten. Le déficit en lactase concerne 10 à 15% de personnes dans la moitié Nord de la France et 50% dans la moitié Sud. Cette enzyme permettant de digérer le lactose en glucose et galactose est présente au niveau des villosités intestinales. La maladie cœliaque peut alors engendrer une intolérance secondaire avant ou peu après le diagnostic.

Une alimentation sans gluten et sans lactose doit alors être mise en place en premier lieu, le lactose sera réintroduit progressivement une fois la phase de rémission atteinte.

Un déficit permanent en lactase c'est-à-dire perdurant après la régénération de la muqueuse existe aussi. Cette intolérance primaire peut exister en l'absence de maladie cœliaque. (34)

E) Diagnostic différentiel

La maladie cœliaque est une entéropathie déclenchée par un facteur externe : le gluten. On peut donc parler d'une maladie dys-immunitaire induite par l'ingestion de gluten. On différencie les trois principales pathologies liées au gluten comme l'allergie au blé, la sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) et « l'intolérance » au gluten appelée la maladie cœliaque. (36)

1- La sensibilité au gluten non coeliaque

On distingue la maladie cœliaque et la SGNC par la négativité des tests sérologiques et l'absence d'atrophie villositaire en ce qui concerne la SGNC, malgré la présence de symptômes digestifs et extra-digestifs la faisant confondre avec le syndrome du côlon irritable. La muqueuse normale de ces patients pourrait correspondre au stade 0 pré-infiltratif de la classification de Marsh. (35)

Cette dernière est comme la MC soulagée par la mise en place d'un régime sans gluten, bien qu'il n'est pas obligatoirement totalement restrictif ce qui peut d'ailleurs décrédibiliser l'intérêt de ce régime sans gluten qui a longtemps souffert d'une mauvaise réputation souvent accusé d'être un « effet de mode » dans l'alimentation occidentale.

La SGNC est provoquée par le gluten mais aussi par d'autres composants des céréales ; les inhibiteurs d'amylase, les inhibiteurs de trypsine, les levures et les additifs.

Les symptômes apparaissent quelques heures à quelques jours après ingestion du facteur déclenchant.

Elle fait intervenir des mécanismes de l'immunité innée, les allèles HLA DQ2 et DQ8 ne sont présents que dans 50% des cas et il y a absence d'auto-anticorps spécifiques.

Les symptômes peuvent s'améliorer avec le temps et il n'y a pas de complications particulières sauf si des restrictions alimentaires sont appliquées à tort. La SGNC peut expliquer en partie l'intérêt croissant pour le régime sans gluten dans la population générale.

2- L'allergie au blé

Les conséquences de l'allergie au blé surviennent quelques minutes à quelques heures après contact avec les prolamines du blé, de l'orge et du seigle et sont différentes en fonction des

sources d'exposition. Les réactions associées mettent en jeu des mécanismes immunologiques allergiques IgE médiée ou hypersensibilité immédiate.

Ici les allèles HLA ne sont identifiés que dans 40% des cas et il n'y a jamais d'auto-Anticorps anti-transglutaminase.

On observe donc des réactions cutanées, gastro-intestinales et respiratoires pour les allergies alimentaires classiques, une anaphylaxie survenant pendant l'exercice physique ; une rhinite si asthme professionnel (celle du boulanger étant la plus commune) ou une urticaire de contact.

Il peut y avoir des complications à court terme mais une régression des symptômes peut apparaître sur le long terme. (36)

3- La maladie coeliaque

Pour ce qui est de la maladie cœliaque, nous savons aujourd'hui que c'est l'entéropathie la plus fréquente et s'avère définitive. Les atteintes intestinales comprenant l'atrophie villositaire, l'hyperplasie des cryptes et l'inflammation de l'intestin grêle se déclarent en quelques mois voire quelques années et font intervenir l'auto-immunité. Le mécanisme inné et adaptatif à la fois se déclenche à l'ingestion des prolamines du gluten et engendre les mêmes manifestations symptomatiques quel que soit le facteur déclenchant.

Les allèles HLA-DQ2 et DQ8 sont présents dans 97% du temps ainsi que les auto-Ac anti transglutaminase.

Des comorbidités sont associées à cette maladie qualifiée à tort « d'intolérance » au gluten au sens immunologique et des complications sont à prévoir sur le long terme. On n'observe pas de guérison spontanée mais une régénération de l'intestin et une meilleure qualité de vie.

4- Autres confusions possibles

De nombreuses pathologies peuvent être évoquées avant d'établir le diagnostic de la maladie coeliaque. L'atrophie villositaire et l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux étant deux modifications histologiques communes en anapathologie. (16)

i) Les étiologies infectieuses

- Infections gastro-intestinales : gastrites à *Helicobacter pylori*, infections à *Giardia intestinalis*
- Infections avec terrain immunodéficitaire : à cryptosporidies, à microsporidies, coccidioses, tuberculose, pullulation microbienne,
- Les infections par le virus de l'immunodéficiences humaine (VIH) en dehors de toute infection associée peuvent donner un aspect histologique similaire.
-

ii) La maladie de Crohn

Elle peut être également associée à des duodénites lymphocytaires avec atrophie villositaire.

iii) Les médicaments

- Les inhibiteurs de l'angiotensine de type 2 (particulièrement olmesartan et valsartan)
- L'abus de laxatifs

iv) Déficits immunitaires

- Déficits en IgA ou les déficits immunitaires communs variables (DICV) et plus rarement des déficits immunitaires de type dysrégulation immunitaire (syndrome d'IPEX).
- Maladies de greffon contre l'hôte ou le rejet d'organe greffé en cas de greffe intestinale.

v) Maladies auto-immunes

- Diabète de type II
- Thyroïdites...

vi) Allergies alimentaires

- Allergies aux protéines de lait de vache
- Gastroentérites à éosinophiles.

vii) La lymphoprolifération T indolente du tube digestif

viii) Anomalies congénitales de l'épithélium

L'Atrophie microvillositaire et la dysplasie épithéliale, ou encore l'atrophie iléale primitive, la sprue tropicale, la maladie de Whipple, l'abétalipoprotéïnémie.

F) Le dépistage de la Maladie Coeliaque

1- Intérêt du dépistage

L'évolution des données épidémiologiques de la maladie coeliaque et la connaissance acquise ces dernières années sur les associations possibles et les manifestations hétérogènes ainsi que les complications potentiellement pernicieuses de celle-ci font grandir l'intérêt d'un dépistage précoce.

On estime aujourd'hui qu'un individu est diagnostiqué pour 4 non diagnostiqués. (37)

La sérologie en première intention:

Sérologie Anticorps immunoglobuline A anti transglutaminase couplée au dosage pondéral des immunoglobulines de type A. (38)

Les recommandations actuelles dans le cadre du dépistage de la maladie cœliaque s'avèrent intéressantes chez les personnes qui présentent un tableau clinique équivoque ou les personnes déclarées « à risque » par une origine immunologique ou une prédisposition génétique.

Le typage HLA-DQ2 et HLA-DQ8 à une forte valeur prédictive négative. En revanche, la positivité de ce test ne confirme en rien le diagnostic de la maladie cœliaque.

Si le sujet présente un déficit en Immunoglobulines A, le dosage des Immunoglobulines G est recommandé : IgG anti TG ou IgG anti-DGP (peptide déamidé de la gliadine).

En revanche pour le dépistage, le dosage des IgA/IgG anti endomysium et anti-DGP n'est pas recommandé en première intention.

Le dosage des IgA/IgG anti-gliadine n'est plus recommandé quel que soit le stade du diagnostic.

2- Dépistage des patients asymptomatiques « à risque »

Il est recommandé de dépister au plus tôt les populations cibles bien qu'elles n'aient pas de symptômes.

Chez les apparentés au premier degré :

Typage HLA-DQ2/HLA-DQ8

Si positif : dépistage « classique » = IgA anti TG à répéter tous les 3 à 5 ans si c'est négatif

Chez les patients atteints de maladies associées à la maladie coeliaque :

Dépistage « classique » à répéter périodiquement si c'est négatif.

Des précautions dans l'analyse des résultats : analyse des faux négatifs

Il est nécessaire avant tout diagnostic de ne pas entamer un régime d'exclusion du gluten avant d'entreprendre un dépistage. Cela pourrait faussement entacher les résultats sérologiques par non production d'anticorps dans la temporalité concernée.

De plus, l'absence d'Anticorps à un instant donné ne permet pas d'écarter le risque de développer un jour la maladie. Seul un typage négatif le peut.

Un traitement par immunosuppresseurs en cours peut engendrer un faux négatif.

Des manifestations exclusivement extra-intestinales peuvent induire une négativité sur papier alors que la maladie est bien là, c'est le cas notamment de la dermatite herpétiforme.

En cas de sérologie négative, certains patients devront tout de même avoir recours à une endoscopie oeso-gastro-duodénale.

Les sérologies sont cependant essentielles pour un diagnostic efficace car elles prennent en compte les personnes asymptomatiques et le large spectre du tableau clinique de cette pathologie.

G) Le diagnostic

Le diagnostic de la maladie coeliaque est un enjeu de santé publique. En effet, on constate une évolution du « seuil symptomatique » motivant les prescriptions de diagnostic compte tenu des polymorphismes de présentation.

La positivité de la sérologie et de la biopsie rend très probable le diagnostic de la maladie coeliaque.

Il convient de prêter attention aux faux négatifs qui peuvent survenir chez les moins de 2 ans ; si déficit en IgA ; si régime sans gluten déjà entrepris ; si prises d'agents immunosuppresseurs au long cours comme les corticoïdes ; si erreurs du laboratoire.

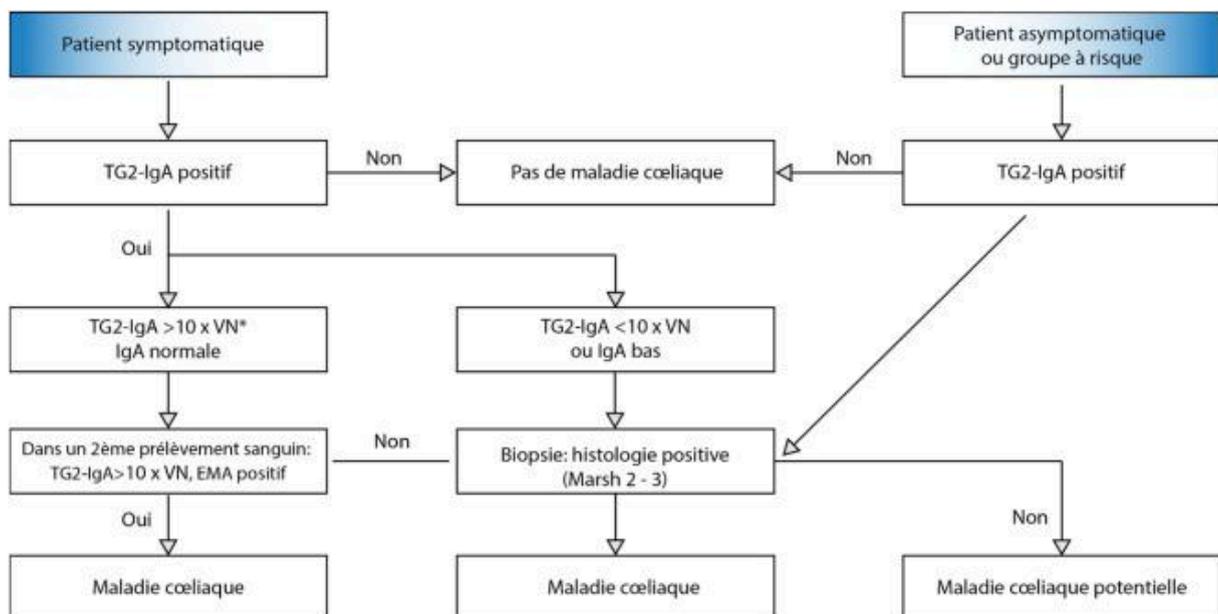


Figure 6 : Algorithme diagnostic de la maladie coeliaque (39)

Les tests de diagnostic de la maladie coeliaque sont dépendants des caractéristiques de l'atteinte chez le patient, ils se réfèrent selon la combinaison des manifestations qu'elles soient cliniques, immunologiques avec les anticorps spécifiques et histologiques avec l'entéropathie.

La prédisposition génétique peut-être utile aussi pour le diagnostic notamment pour écarter la maladie coeliaque dans certains cas.

1- Tests sérologiques

Le développement des marqueurs sérologiques dans les années 1980 a contribué depuis leur mise en place à la découverte du « nouveau visage » de la maladie coeliaque, mettant en lumière les formes latentes, silencieuses ou frustes.

Il s'agit de l'alternative la moins invasive, la moins coûteuse et dont la réalisation est aisée avec une interprétation plus objective.

Ce test est un excellent outil diagnostique qui permet d'autre part le dépistage des cas à risque, la sélection des patients nécessitant une biopsie intestinale et le suivi de l'observance du régime sans gluten.

Il s'agit de la recherche des auto-Ac reconnaissant les principales cibles antigéniques c'est-à-dire les anticorps anti-TG2 et les anticorps anti-endomysium. Ces auto-anticorps sont très sensibles et spécifiques pour la maladie coeliaque. Les anticorps anti-peptides déamidés de la gliadine peuvent aussi être utilisés.

L'endomysium est le tissu conjonctif qui entoure le muscle lisse. Une concentration élevée IgA anti-endomysium (IgA anti-EMA) se liant à l'endomysium confirme les résultats si le dosage des Ac anti TG donne une valeur faible ou douteuse et peut-être utilisé chez l'enfant pour confirmer le diagnostic en absence de biopsies.

Ce dosage a recours à l'immunofluorescence qui demande beaucoup de travail et est tributaire du technicien de laboratoire qui doit être expérimenté pour approcher une spécificité de 100% pour une sensibilité de 80%. Les IgA anti-endomysium cible les épitopes caractéristiquement présents dans la maladie coeliaque de la transglutaminase tissulaire.

Une concentration supérieure à la fourchette de référence des IgA anti TG est synonyme de maladie coeliaque, c'est le test à privilégier car il y a une très bonne sensibilité et spécificité. De plus, la technique ELISA est largement utilisée dans la pratique clinique de telle façon qu'il convient d'utiliser les valeurs obtenues propres à chaque kit commercial pour un résultat performant.

Les tests basés sur les IgG sont plus utiles chez les 2-3% de patients atteints de maladie coeliaque qui présentent un déficit en IgA.

Une concentration élevée de peptides déamidés de la gliadine indique une confirmation de maladie coeliaque grâce à une technique ELISA mais la précision du diagnostic est inférieure à celle basée sur le dosage des IgA anti-TG. Ce dosage peut être utilisé en cas de déficit en IgA car les tests offrent de meilleurs résultats avec les IgG anti-DGP que les IgA anti-DGP.

La présence d'Ig G anti-DGP combinée à l'absence d'IgA anti-TG peut ne pas être spécifique à la maladie coeliaque

Le dosage de la gliadine native n'est plus recommandé à des fins diagnostics car il a une faible sensibilité et une faible spécificité.

Le test EMA est hautement spécifique si réalisé par un opérateur expérimenté chez les patients cœliaques sous un régime libre.

Si suspicion de maladie coeliaque symptomatique ou non ou devant des sujets à risque la démarche est la suivante:

Recherche des tTGA IgA suivi si positif par les EMA. C'est le test qui est utilisé lors du dépistage et qui améliore la valeur prédictive positive.

Si positivité simultanée de plusieurs tests, cela rend le diagnostic extrêmement probable. Si IgA + TGA ou IgG-DGP, cela peut exclure une éventuelle maladie coeliaque occultée par un déficit en IgA, l'apport du dosage quantitatif des IgA mis à part.

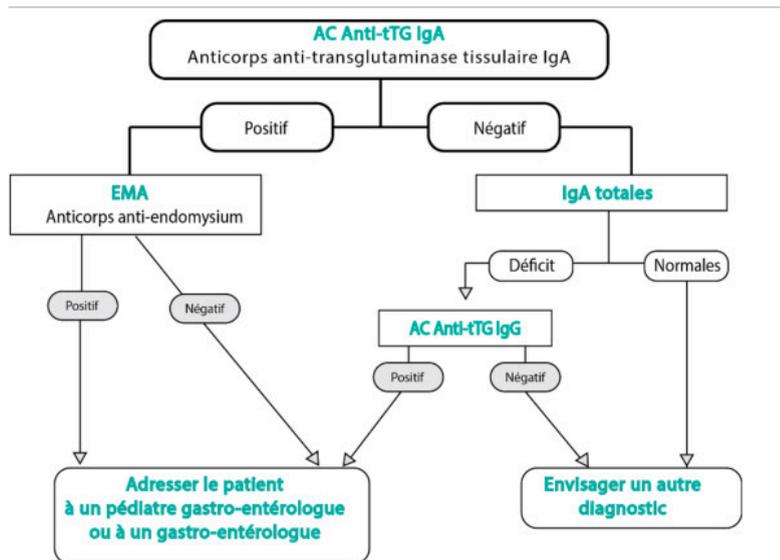


Figure 7 : Diagnostic immuno-biologique (39)

La valeur prédictive positive des populations à faible risque dépend des titres d'Anticorps. S'il y a moins de 3 fois le taux normal chez des personnes asymptomatiques, ces personnes seront testées de nouveau 3 à 6 mois plus tard en ayant suivi un régime avec gluten avant de faire une biopsie sous endoscopie.

Si positivité des deux tests, la probabilité de maladie coeliaque est extrêmement élevée même en absence d'atrophie villositaire.

2- Biopsie duodénale

Il est déconseillé de recourir à une seule méthode diagnostic.

Une biopsie duodénale sous endoscopie digestive haute est nécessaire pour la confirmation du diagnostic de la maladie coeliaque chez la plupart des patients.

Elle est effectuée si la sérologie est positive, même si le duodénum semble normal à l'examen endoscopique. Il faut qu'il y ait concordance de deux examens pour permettre de l'affirmer qui sont la sérologie et la biopsie.

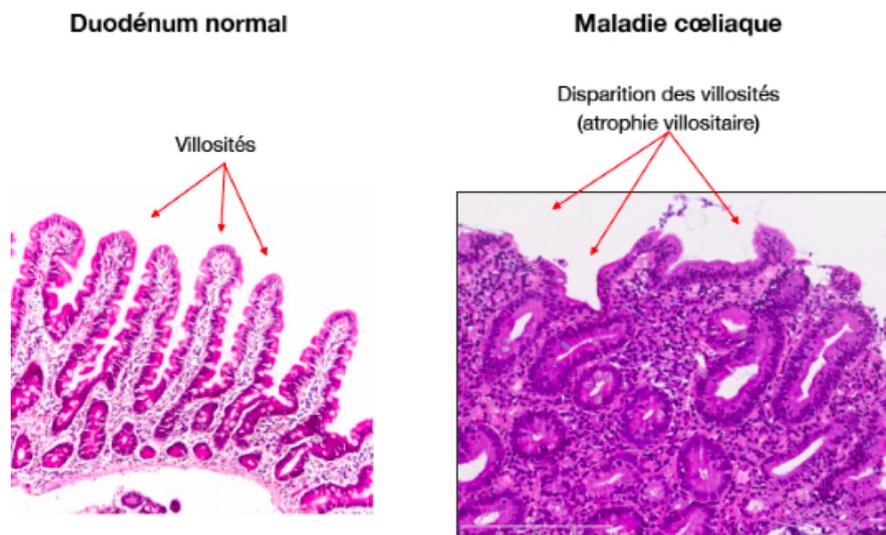


Figure 8 : Diagnostic histopathologique de la maladie coeliaque (40)

L'analyse histopathologique confirme ou non la présence d'atrophie villositaire.

Pour un résultat fiable il faut un prélèvement de 4 échantillons dont 2 provenant de la partie ascendante du duodénum.

Il faudra s'assurer que la personne est bien sous régime normal, auquel cas la biopsie devra être répétée si exclusion de gluten il y a eu.

L'état de la muqueuse intestinale à la découverte de la maladie permet de suivre les modifications après installation du régime sans gluten pour vérifier son efficacité.

On utilise la classification de Marsh pour identifier le grade de la maladie et évaluer sa sévérité. Les critères sont le nombre accru de lymphocytes intra-épithéliaux, l'hypertrophie, l'hyperplasie ou l'allongement des cryptes, la présence de villosités plus courtes, leur nombre voire l'inexistence de villosités.

Marsh modifié (Oberhuber)	Critères histologiques			Corazza
	Lymphocytose intra-épithéliale* élevée	Hyperplasie des cryptes	Atrophie villositaire	
Type 0	Non	Non	Non	Aucun
Type 1	Oui	Non	Non	Grade A
Type 2	Oui	Oui	Non	
Type 3a	Oui	Oui	Oui (partielle)	Grade B1
Type 3b	Oui	Oui	Oui (subtotale)	
Type 3c	Oui	Oui	Oui (totale)	Grade B2

* >40 lymphocytose intra-épithéliale par 100 entérocytes pour Marsh Modifié (Oberhuber)

* >25 lymphocytose intra-épithéliale par 100 entérocytes pour Corazza

Tableau 5 : Classification de Marsh (39)

La biopsie doit toujours être réalisée pour compléter la sérologie et pour éliminer d'autres pathologies : l'œsophagite à éosinophiles, la gastrite auto-immune.

L'atrophie villositaire et l'augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux sont des modifications non spécifiques de la maladie coeliaque. On les retrouve notamment dans les infections à *Giardia*, à *Helicobacter pylori*, la DICV et la maladie de Crohn.

A l'endoscopie on peut déjà observer certains changements de morphologie : l'aspect festonné des plis duodénaux, l'aspect fissuré des plis et motif en mosaïque de la muqueuse, l'aspect aplati des plis, l'absence de villosités, et l'aspect granuleux du bulbe duodéal.

Mais un tiers des personnes cœliaques ont une muqueuse normale à l'endoscopie.

Il convient de bien orienter le prélèvement endoscopique.

3- Test de provocation au gluten

Un dépistage de la maladie doit d'abord être effectué avant d'envisager le test de provocation au gluten.

Si les tests de HLA DQ2 et DQ8 sont négatifs, le diagnostic est écarté donc il n'est pas nécessaire de faire suivre ce test au patient qui peut d'ailleurs être mal toléré.

Il s'avère utile si le diagnostic final est insuffisant chez le patient sous régime sans gluten ou si le diagnostic est incertain. (41)

Ce dernier se réalise sous surveillance médicale mais peu d'études ont permis de développer une meilleure manière de procéder à ce test.

Le test de provocation au gluten classique consiste à consommer de grandes quantités de gluten (environ 8 à 10g/j) pendant 6 à 8 semaines, la première semaine la dose de gluten peut être augmentée progressivement. Le test de dépistage est effectué ensuite.

La grande quantité de gluten consommée pendant ces 8 semaines peut être assez traumatisante pour le patient.

Le test de provocation au gluten modifié est une approche plus récente et réduit la dose de gluten nécessaire. La consommation de 3g/j de gluten pendant 14 à 28 jours est nécessaire pour pouvoir visualiser des changements histologiques et sérologiques voire pendant 3 mois chez le patient sous régime sans gluten mené depuis un certain temps. Si aucun changement dans les résultats d'analyse ne survient dans le premier cas, il sera tenu de prolonger le test de provocation 8 semaines encore. Une réponse négative rend peu probable le diagnostic de maladie coeliaque. (42)

4- Le régime d'exclusion

Ce n'est pas un test recommandé du fait de son manque de valeur prédictive. En effet l'amélioration des personnes sous régime et son exacerbation si réintroduction est un examen clinique qui ne peut aider qu'une minorité de patient et est lié de trop près à des erreurs diagnostics. La sérologie et la biopsie sous régime seront négatives si le régime est instauré depuis plusieurs mois.

De plus, les tests ne pourront être repris qu'après plusieurs semaines après la réintroduction du gluten. (43)

5- Les tests rapides

Il existe un test rapide c'est-à-dire pouvant être effectué en ambulatoire car découlant du principe immunochromatographique. Il n'est pas encore recommandé pour le dépistage mais peut s'avérer intéressant par la suite notamment dans la population pédiatrique dans un but diagnostic.

Ce test pour l'instant effectué au cabinet médical est une aide à la prise de décision pour le médecin. Il est effectué avec le sang capillaire en détectant la transglutaminase de type II (TG2) qui est une enzyme physiologiquement présente dans les érythrocytes et possède une excellente corrélation avec les tests sur sang total.

Possédant une bonne valeur prédictive et négative, il serait potentiellement un bon outil de dépistage en ville au cabinet comme à l'officine pour un diagnostic rapide. (44)

Exemple de test : Autotest multiplex de 2e génération

Type de test immunologique capable de mesurer simultanément plusieurs analytes. Ce sont des tests dérivés du format ELISA. Il y a plusieurs mesures de signal, on détecte simultanément les IgA anti-TG et les IgA totales.

Le test détecte une éventuelle présence d'anticorps anti-TG en s'assurant qu'il n'y a pas de déficit en IgA totales. La boîte contient: sachet avec cassette/test, notice, autopiqueur, un tube plastique avec un capillaire, une pipette, un diluant, une lingette de désinfection et un diluant.

La sensibilité de ce test est de 95-97%. la fiabilité est de 98% ce qui correspond à 98% ce qui correspond à l'interprétation du test. (45)

Protocole d'utilisation :

- 1) Poser la cassette sur une surface plane et propre
- 2) Se laver les mains à l'eau chaude et au savon. Bien sécher, désinfecter avec la lingette désinfectant à l'alcool le bout du doigt sur lequel on va effectuer le prélèvement.
- 3) Dévisser le bouchon du flacon contenant le diluant
- 4) Se munir de l'autopiqueur et placer la face rouge sur le doigt et appuyer fortement en effectuant une pression sur l'autopiqueur
- 5) Une goutte de sang se forme, presser le doigt pour agrandir la goutte de sang
- 6) Placer le capillaire horizontalement au niveau de la goutte de sang et le placer dans le tube contenant le diluant
- 7) Reboucher et mélanger le flacon
- 8) Prélever quelques gouttes de la solution avec une pipette
- 9) Déposer 3 gouttes à l'endroit dédié sur la cassette
- 10) Attendre 5 min les résultats avant d'interpréter

H) Complications

L'atteinte des os comme l'ostéoporose et la formation de tumeurs malignes visant l'œsophage ou l'intestin grêle doit être évitée, hors sprue réfractaire, par le régime strict sans gluten.

1- Ostéoporose et ostéomalacie

i) L'ostéoporose

Elle fait partie des premières conséquences sur la durée d'une maladie coeliaque non diagnostiquée ou non soignée. En effet 75% des malades coeliaques en souffrent indépendamment de l'âge et du sexe car les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 55 ans sont touchés. Elle est souvent plus difficile à traiter que des ostéoporoses sans lien avec la maladie coeliaque.

La santé osseuse est directement en lien avec les intestins grâce à l'absorption de vitamine D de calcium et de phosphore. Ces éléments sont essentiels pour la minéralisation du squelette.

Le risque de fractures osseuses est d'autant plus élevé chez les ostéoporotiques coeliaques soit 43 fois plus selon une étude.

Le dépistage de la MC chez ces personnes pourrait s'avérer utile étant donné la prévalence 17 fois plus importante de cette complication chez les personnes atteintes.

L'ostéoporose dans la MC est liée à une incapacité d'atteindre le pic de masse osseuse potentiel. Son étiologie est multifactorielle:

- une malabsorption du calcium et de la vitamine D ; ceux-ci se lient aux acides gras non absorbés du fait de l'atrophie des villosités ;

- un apport alimentaire de calcium insuffisant dû à une intolérance au lactose souvent associée à la MC ;
- une malnutrition liée à la malabsorption des nutriments, de l'albumine avec une diminution de la masse grasse responsable d'un indice de masse corporelle bas ;
- une hyperparathyroïdie secondaire à un faible taux de calcium responsable d'une résorption osseuse ;
- une inflammation systémique qui augmente les cytokines pro-inflammatoires sériques (interleukine-1 [IL], IL-6, tumoral necrosis factor- [TNF]) et le rapport RANKL/ostéoprotégerine favorisant l'ostéoclastogenèse ;
- un hypogonadisme, rapporté à une malnutrition et un déséquilibre hormonal qui peut entraîner, chez les femmes une aménorrhée ou une ménopause précoce et chez les hommes une résistance aux androgènes et une hyperprolactinémie favorisant l'ostéoporose.

Au diagnostic on retrouve une densité minérale osseuse significativement plus faible et une altération de la microarchitecture trabéculaire mesurée en tomographie à haute résolution ; ces résultats étaient associés à une moindre résistance du squelette.

“Dans une étude de cohorte prospective, la densité minérale osseuse était négativement corrélée à la classification de Marsh.

Le régime sans gluten permet une amélioration de la densité de la masse osseuse mais ne la normalise pas et ne diminue pas le risque de fracture calculé par FRAX® sauf chez les enfants traités avant l'âge de 4 ans. Une méta-analyse montrait néanmoins une normalisation de celle-ci après 5 ans de régime.

Une supplémentation en vitamine D et calcium permet une amélioration chez les patients malnutris. Aucune différence n'a été observée entre le régime sans gluten seul et le régime associé à un traitement par bisphosphonates. L'ostéomalacie est liée à une hypovitaminose D secondaire au syndrome de malabsorption en dépit que le régime alimentaire ne fournit que 5–10 % de besoin de vitamine D, le reste étant fourni par l'exposition solaire. Le syndrome de malabsorption se traduit par une carence en protéines, fer, folates, B12, magnésium, calcium et vitamines liposolubles A, D, E, K. La stéatorrhée participe à la mauvaise réabsorption de 25 (OH) D en cours de circulation entéro-hépatique, renforçant l'hypovitaminose D. L'administration de calcifédiol (Dédrogyl®), vitamine D hydrosoluble, peut être indiqué en cas de carence par malabsorption ; il court-circuite la phase hépatique du métabolisme de la vitamine D et apporte ainsi directement dans l'organisme ce métabolite. La posologie quotidienne est alors plus importante que pour une carence nutritionnelle.” (35)

ii) Sprue réfractaire

Lors des contrôles endoscopiques de patients atteints de MC, il faut s'assurer que le patient suit strictement son régime sans gluten (RSG).

On estime que près de 2 à 10 % des patients sont résistants ou réfractaires au RSG. Ces pathologies sont appelées sprues réfractaires (SR). Il existe deux types de sprues réfractaires : la SR de type 1 (SR1) et la SR de type 2 (SR2). Parmi les autres complications : la jéjunite ulcéreuse

survient dans près de 30 % des cas chez des patients présentant une SR1 et dans près de 70 % des cas chez des patients présentant une SR2.

La SR est définie par la persistance ou la réapparition pendant plus de 6 à 12 mois de la symptomatologie et de l'AV sous RSG strictement suivi.

Il n'existe pas de signe histologique de malignité, il s'agit d'un infiltrat inflammatoire abondant au sein duquel on peut retrouver la population pathologique de la SR2, avec réarrangement monoclonal des gènes du TCR ; il s'agit d'un diagnostic difficile pour lequel il ne faut pas porter par excès le diagnostic de lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie. Cette pathologie bénéficie des mêmes traitements que la SR2, associant souvent une exérèse chirurgicale des segments ulcérés.

iii) Lymphome

Le lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie (EATL, anciennement type 1) représente moins de 5 % des lymphomes non hodgkiniens. C'est un lymphome primitif du tractus gastro-intestinal.

C'est une complication rare mais de pronostic dramatique, il touche principalement les adultes âgés de plus de 50 ans, et le risque de développer ce lymphome est multiplié par 6 si le patient présente une MC. Il peut révéler une MC dans 20-50 % des cas ou la compliquer dans 30 à 60 % des cas. Il peut se développer sur une MC connue, une SR1 ou le plus souvent une SR2 ; et l'ensemble de ces pathologies peut être de découverte synchrone (MC, SR, jéjunite ulcéreuse et EATL). La clinique est le plus souvent bruyante, mais non spécifique. En effet, la SR2 et en particulier la jéjunite ulcéreuse peuvent également se présenter cliniquement par un amaigrissement, de la fièvre, des douleurs abdominales, et une présentation clinique chirurgicale dans 40 à 70 % cas (occlusion, perforation et péritonite). À l'endoscopie, on peut observer des ulcérations, une infiltration ou une induration de la paroi digestive, des nodules, des sténoses, des perforations. Histologiquement, sur pièce opératoire, l'EATL est caractérisé le plus souvent par une infiltration pan-pariétale, diffuse, de cellules de grande taille, parfois monomorphes, pléomorphes ou anaplasiques. L'analyse de la muqueuse digestive à distance de l'infiltration tumorale est indispensable pour rechercher une atrophie villositaire, un épithéliotropisme, une cellularité accrue du chorion et une hyperplasie compensatrice des cryptes afin d'identifier une éventuelle MC ou SR associée. L'étude immunophénotypique doit être réalisée sur les deux secteurs, afin de phénotyper au mieux la prolifération tumorale et la population épithéliotrope à distance. Ainsi, à distance, la population épithéliotrope peut être de phénotype MC/SR1 ou SR2. Le phénotype des grandes cellules tumorales en immunohistochimie est quant à lui un peu différent. Le plus souvent, elles expriment CD3, CD103 et CD30, sans expression de CD4 ni CD8, TCR le plus souvent.

Histologiquement, les biopsies duodénales présentent tous les critères diagnostiques de la MC : AV, augmentation des LIE et de la cellularité du chorion, hyperplasie des cryptes. Seules les études immunophénotypiques et moléculaires les différencient et sont donc indispensables pour poser le diagnostic de SR1 ou de SR2. Dans la SR1, le phénotypage en immunohistochimie met en évidence des LIE de petite taille exprimant CD103, CD3 et CD8. Ils n'expriment pas le CD4. L'étude de la clonalité lymphoïde T met en évidence un réarrangement polyclonal des gènes du

TCR. Dans la SR2, le phénotypage en immunohistochimie met en évidence des LIE de petite taille exprimant CD103, CD3 et n'exprimant pas le CD8 pour plus de 50 % d'entre eux, ni le CD4. L'étude du clonalité lymphoïde T met en évidence un réarrangement monoclonal des gènes du TCR.

Enfin, la survenue d'un adénocarcinome de l'intestin grêle n'est pas rare dans le contexte de maladie cœliaque, avec un risque augmenté dans cette pathologie. Enfin, le variant monomorphe du lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie, aussi appelé EATL de type 2 ou lymphome T monomorphe épithéliotrope (MEITL). La prolifération tumorale est composée de plages diffuses de cellules de taille moyenne à noyau arrondi, de phénotype le plus souvent CD8+ CD56+ TCR>>TCR, rarement double positive ou double négatives pour le CD4 et le CD8. Il s'agit d'une entité pouvant s'associer plus rarement à une entéropathie, cependant moins fréquemment que l'EATL. La morphologie, le phénotype et les anomalies oncogénétiques les différencient de l'EATL. (43)

Chez l'adulte, la fréquence des cancers est accrue chez le sujet présentant une maladie coeliaque. La dégénérescence maligne ne se résume pas aux lymphomes, puisque la fréquence des carcinomes, en particulier ceux de l'intestin grêle, mais aussi de la bouche, du pharynx et de l'œsophage est augmentée

Le réseau CELAC :

Le réseau CELAC, Centre national expert des lymphomes associés à la maladie coeliaque, www.reseaucelac.com, coordonnée à travers les différents centres régionaux français les avis diagnostiques et de prise en charge thérapeutique de patients atteints de MC au diagnostic difficile, et de patients atteints de complications de la MC : pathologie associée ou évolution défavorable sous RSG bien suivi (SR1, SR2, EATL). Il permet aussi dans les cas complexes de proposer d'autres étiologies, notamment en cas de non compatibilité du statut HLA, d'une hypogammaglobulinémie associée, d'une infection associée, d'une auto-immunité, etc.

L'ensemble des dossiers est discuté tous les deux mois au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire à Paris, au sein du service de gastro-entérologie de l'Hôpital Universitaire Georges Pompidou, après relecture histopathologique des dossiers discutés, en présence de pathologistes, gastroentérologues, hématologues. En effet, la prise en charge thérapeutique de certaines complications de la MC comme certaines formes agressives de SR2 ou l'EATL, sont pris en charge par les services d'hématologie adulte, de même que le bilan d'un éventuel déficit immunitaire associé. (46)

iv) Autres types de complications

Risque de thrombose veineuse :

Les TVP au cours de la MC sont rares mais non exceptionnelles et d'étiopathogénies multiples (thrombophilie acquise par carence vitaminique, atrophie splénique, caractère auto-immun). Le diagnostic doit être évoqué devant toutes manifestations thrombotiques inexplicées. Le régime sans gluten, la recherche et la correction des facteurs de risque thrombogènes sont nécessaires afin de prévenir ces complications.

L'évolution est favorable sous traitement anticoagulant et régime sans gluten. (47)

Risque coronarien :

Ce risque serait de près de deux fois supérieur. Chez les personnes atteintes de la maladie coeliaque la prévalence de la maladie coronarienne est de 9,5 % contre 5,6 % chez les non cœliaques. Parallèlement, le risque d'AVC est également augmenté chez ces derniers d'après l'American College of cardiology. (48)

Ces données renforcent la notion qu'une inflammation chronique (celle de l'intestin grêle) peut exercer un effet péjoratif sur la santé cardiaque

III) Vivre avec la maladie coéliquaue et perspectives médicales

A) Suivi médical

Le suivi médical après l'annonce du diagnostic de la maladie coéliquaue est primordial et se doit d'être régulier surtout au début de la période du régime sans gluten. Un rendez-vous un mois après la découverte du diagnostic est nécessaire afin de surveiller cliniquement l'état du patient et apporter un soutien psychologique. L'anamnèse doit porter sur comment le patient s'approprie ces nouvelles habitudes et comment il se porte mentalement et physiquement (on surveille l'IMC et l'état nutritionnel notamment), mais le suivi médical doit aussi se baser sur des examens pendant le régime sans gluten afin de s'assurer de la guérison des muqueuses et d'encourager l'observance d'un régime strict.

Les professionnels de santé sont amenés à repérer et à prévenir l'apparition de complications comme d'autres maladies auto-immunes ou des carences nutritionnelles.

Une approche pluridisciplinaire est primordiale avec l'intervention du médecin généraliste et du médecin spécialiste dont le gastro-entérologue et éventuellement un médecin nutritionniste.

Les consultations médicales de suivi sont donc rapprochées après le constat d'une maladie coéliquaue : deux consultations la première année, une consultation à 3-6 mois puis une fois par an.

Au souhait du patient les intervalles de consultations peuvent être plus ou moins réguliers. Il permet de vérifier l'efficacité du traitement et son observance. L'amélioration clinico-biologique peut s'observer 1 à 3 mois après un suivi d'un régime sans gluten, tandis que la négativation des anticorps spécifiques et la régression des anomalies histologiques ne peuvent s'estimer qu'après 12 mois.

Cependant, un bilan de recherche des signes indirects de malabsorption doit être effectué peu après le diagnostic, ainsi qu'une ostéodensitométrie. Cette dernière doit être répétée chez l'adulte à des intervalles de 2-3 ans si des anomalies sont présentes ou tous les 5 ans s'il n'y a pas de déminéralisation osseuse observée.

Une fois l'établissement d'un bilan biologique initial comprenant la numération de formule sanguine et les bilans de suivi de recherche d'éventuelles carences en électrolytes, en vitamines (B9, B12, K avec bilan de coagulation si déficit) en calcium et en fer, d'un bilan hépatique et le repérage d'une ostéopénie appliqué, des sérologies de suivi sont à exécutées et des biopsies duodénales à considérer.

En absence de baisse significative d'anticorps, l'adhésion au régime est à interroger.

A l'inverse, après l'instauration d'un régime sans gluten, les tests sérologiques ne permettent pas de détecter si des quantités minimales de gluten sont ingérées.

La présence persistante d'une sérologie positive indique une mauvaise tenue du régime qu'elle soit volontaire ou pas.

L'amélioration des symptômes et la démonstration d'une réaction en faveur d'un bon pronostic des Anticorps permet de confirmer le diagnostic de maladie coeliaque.

Si persistance des IgA anti transglutaminase anti-EMA ou des IgG si carences en IgA cela peut indiquer une consommation régulière de quantités significatives de gluten et qu'il ne respecte pas la prescription médicale. Toutefois, une évaluation plus poussée viendra corroborer l'interprétation diagnostic par un dosage des enzymes hépatiques : les transaminases. Leur niveau élevé est fréquent au cours de la maladie coeliaque mais la persistance d'un niveau élevé peut annoncer une comorbidité hépatique associée et indiquera une évaluation plus poussée immunologique ou histologique.

Le dosage sérique des protéines de liaison aux acides gras de l'intestin (I-FABP) permet d'identifier des lésions et des peptides de gluten dans les selles ou l'urine permet de vérifier le respect d'un régime sans gluten.

La biopsie de suivi peut être réalisée après 12 mois de suivi du régime. Elle permet l'évaluation de la cicatrisation mais aussi d'éliminer une forme réfractaire ou un lymphome. L'intérêt est à discuter chez les malades répondant bien au régime.

Elle est indiquée en fonction de la situation du patient, de sa présentation clinique de la pathologie. Si les symptômes demeurent intacts ou s'ils récidivent, si des malabsorptions persistent (stéatorrhées, perte de poids, carences), des biopsies supplémentaires peuvent faciliter le contrôle de la progression de la maladie. A noter qu'avec l'âge la cicatrisation peut être lente et incomplète malgré un suivi régulier du régime sans gluten.

De plus, une exploration fonctionnelle de la thyroïde permet d'identifier une éventuelle dysthyroïdie par dosage des T3, T4, TSH et des anticorps anti-thyroperoxydase et anti thyroglobuline au moment du diagnostic puis chaque année ou tous les 2 ans.

Nous savons que la thyroïdite auto-immune est retrouvée chez 15 à 20% des malades cœliaques.

Néanmoins il n'y a pas de recherche spécifique de cancer car leur fréquence ne justifie pas un dépistage systématique. (49)

B) Le rôle du microbiote

Définition microbiote selon l'INSERM :

“Un microbiote est l'ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, dits commensaux – qui vivent dans un environnement spécifique [...] Le microbiote intestinal est le plus « peuplé » d'entre eux, abritant 10^{12} à 10^{14} micro-organismes. Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon.”

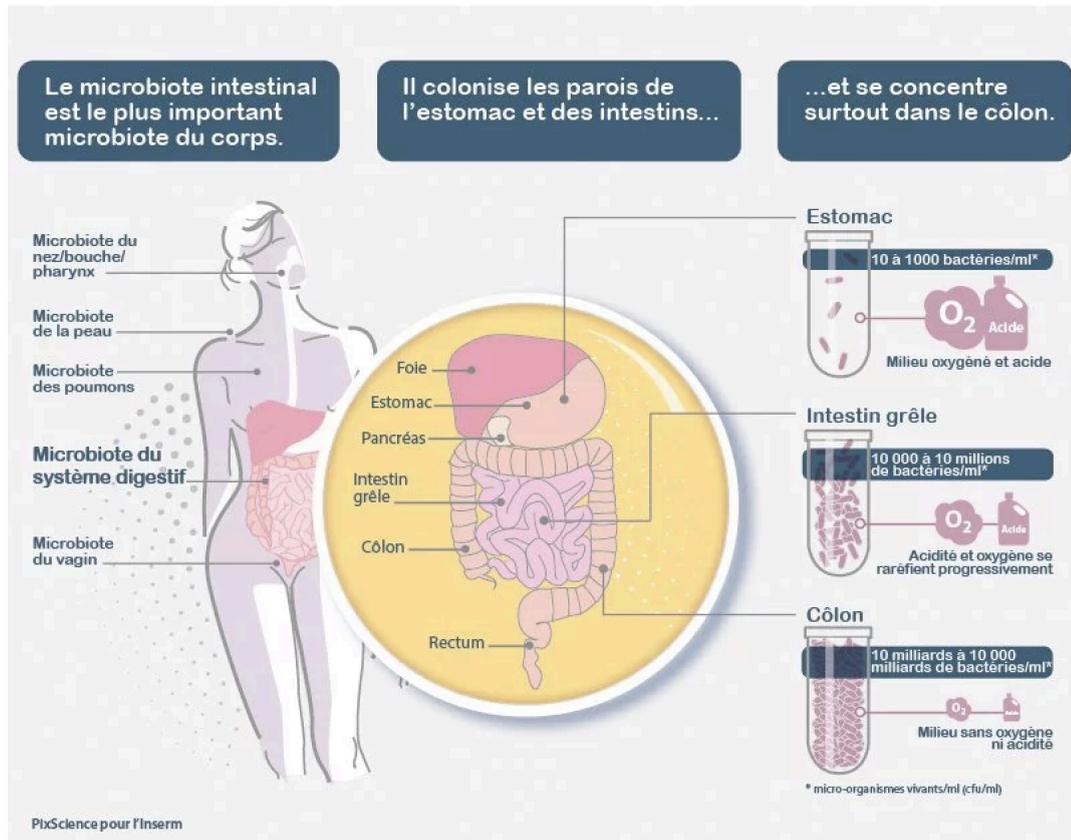


Figure 9 : *Le microbiote intestinal*

De manière générale, le microbiote influe énormément sur la santé de l'individu et l'alimentation est le premier modulateur du fonctionnement du microbiote intestinal.

Il existe un microbiome pour chaque partie non stérile du corps humain et celui spécifique au tractus gastro-intestinal est le plus étudié pour comprendre les mécanismes de la maladie coeliaque. Les analyses montrent que le métabolisme du gluten est fortement lié aux bactéries intestinales. De la même façon, les études s'intéressent à l'influence du régime sans gluten sur ce microbiote et à l'intérêt des probiotiques dans le traitement de cette pathologie. (50)

1- L'équilibre rompu du microbiote intestinal

Définition et composition normale de la flore intestinale selon l'INSERM:

“Notre tube digestif abrite pas moins de 10^{13} micro-organismes, soit autant que le nombre de cellules qui constituent notre corps. Cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes constitue notre microbiote intestinal (ou flore intestinale).

Son rôle est de mieux en mieux connu et les chercheurs tentent aujourd’hui de comprendre les liens entre ses déséquilibres et certaines pathologies, en particulier parmi les maladies auto-immunes et inflammatoires.”

La cavité buccale est le deuxième endroit où les micro-organismes sont densément colonisés dans le tube digestif. Cependant, l’intestin est l’endroit le plus densément colonisé par la microflore du tube digestif. Une estimation plus précise a montré que la microflore d’un corps humain était dans un rapport de 1,3 : 1 par rapport aux cellules humaines. On estime que plus de 1 000 types de micro-organismes vivent dans l’intestin.

Le microbiome intestinal des personnes en bonne santé comprend principalement les *Firmicutes*, les *Bacteroides*, les *Protéobactéries* et les *Actinomycètes*. Et certains chercheurs ont estimé qu’il y avait des milliers d’espèces bactériennes dans le tractus gastro-intestinal. (51)

i) Relation symbiotique entre la flore intestinale et l’hôte

1) Rôle de la flore intestinale

La flore intestinale des personnes en bonne santé peut protéger et maintenir la fonction de barrière intestinale, favoriser le métabolisme et l’absorption des nutriments, réguler l’immunité, lutter contre le vieillissement, prévenir et supprimer le cancer...

2) Impact de la symbiose entre la flore intestinale et l’hôte

L’hôte fournit des nutriments et le microenvironnement à la flore.

La flore contribue au maintien de l’homéostasie intestinale humaine en participant à une série de fonctions physiologiques de l’hôte.

Un grand nombre d’études ont montré qu’une fois rompu l’équilibre entre la microflore intestinale et le corps humain, cela entraînerait de multiples maladies systémiques, comme l’obésité, le diabète, l’athérosclérose, le syndrome du côlon irritable, la maladie inflammatoire de l’intestin et la maladie coeliaque via le métabolisme des acides biliaires, l’axe cerveau-intestin, la barrière intestinale et le système immunitaire. (50)

ii) Mécanisme du déséquilibre du microbiote dans la maladie coeliaque

1) Rôle de la gliadine dans le déséquilibre du microbiote intestinal

Pour les patients atteints de la maladie coeliaque, l’équilibre entre la microflore intestinale et le corps humain pourrait être rompu par la gliadine.

De la bouche et de l’estomac, une grande quantité de gliadine non dégradée est poussée dans l’intestin grêle et le gros intestin, fournissant des substrats abondants pour différentes bactéries dans la cavité intestinale, favorisant ainsi la reproduction des bactéries dégradant les gliadines. Ces bactéries brisent l’état stable de la flore intestinale.

À l'heure actuelle, la composition et la structure de la flore de l'intestin grêle sont principalement évaluées par la détection de l'abondance et de la diversité de la flore duodénale.

L'abondance des *protéobactéries* augmente, tandis que l'abondance des *Firmicutes* et des *actinobactéries* diminue. (52)

2) Rôle de la flore intestinale sur la gliadine

Flore liée au métabolisme de la gliadine :

- La flore intestinale favorise l'hydrolyse de la gliadine. La gliadine non dégradée est transportée de l'intestin grêle vers le gros intestin. Une fois entré dans le gros intestin, il est en contact étroit avec un grand nombre de micro-organismes présents dans l'intestin. En raison de la diversité des gènes bactériens dans le gros intestin et de leurs différentes voies biochimiques à partir du corps humain, certains micro-organismes intestinaux ont la capacité de métaboliser la gliadine.
- De plus, les aliments contenant du gluten fournissent une énergie matérielle abondante à la flore du tube digestif, ce qui entraîne encore un déséquilibre de la flore. Certaines bactéries spécifiques ou certains métabolites bactériens du tube digestif peuvent dégrader la gliadine même si les mammifères manquent de protéases pour digérer la gliadine.
- Le corps humain manque de protéases, capables de digérer complètement le gluten. Le rôle de la flore intestinale dans ce processus de métabolisme protéique ne peut être ignoré. (52)

3) Dysfonctionnement de la barrière intestinale

Il conduit à la croissance et à la translocation excessive de bactéries pathogènes intestinales, entraînant un déséquilibre microécologique intestinal. Le déséquilibre microécologique active la réponse immunitaire inflammatoire en régulant les cellules B et T. Les facteurs inflammatoires peuvent encore augmenter la perméabilité de la muqueuse intestinale en détruisant les cellules épithéliales intestinales et aggraver la maladie cœliaque.

La réponse immunitaire de la muqueuse intestinale peut détruire directement la barrière biologique, affectant ainsi l'homéostasie microbienne. Le déséquilibre de la flore, ou dysbiose, agit comme un facteur pathogène contrecarrant la MC, formant ainsi un cercle vicieux et une inflammation continue.

Dans la MC, la flore intestinale et le gluten entretiennent une relation complexe. Il existe deux situations essentielles différentes : l'une est le déséquilibre de la microécologie intestinale provoqué par la maladie cœliaque, l'autre est une flore intestinale anormale, qui est un cofacteur de la gliadine dans l'induction de la maladie cœliaque.

Chez les patients atteints de MC, l'abondance des *Firmicutes* et des *Actinobactéries* a diminué, tandis que celle des *Protéobactéries* a augmenté. (53)

Cause ou conséquence de la maladie coeliaque sur le déséquilibre ?

La gliadine combinée à la flore intestinale induit une inflammation intestinale.

Évidemment, les chercheurs ne peuvent pas déterminer si la dysbiose de la flore intestinale est le résultat de la maladie coeliaque ou un facteur environnemental de la MC, ou les deux.

Classiquement, la gliadine était considérée comme activant l'immunité innée et l'immunité adaptative, ainsi que l'inflammation intestinale en induisant la production de cytokines et de chimiokines. En particulier, la gliadine est désamidée par la transglutaminase tissulaire dans la lamina propria de l'intestin grêle et se lie aux molécules HLA de classe II DQ2/8 des cellules présentatrices d'antigène, active les cellules T, les macrophages et les cellules dendritiques et sécrète des cytokines inflammatoires. Elle fait suite à l'activation de la réponse immunitaire adaptative par la production d'anticorps antiendomysium, antigliadine et anti-transglutaminase par les lymphocytes B qui augmentent la perméabilité intestinale. Outre la gliadine, la microflore intestinale joue également un rôle indispensable dans l'induction de l'inflammation de la muqueuse intestinale des patients atteints de MC. Comme nous le savons tous, les facteurs immunitaires sont l'une des causes de la MC, et l'immunité adaptative joue un rôle important dans la pathogenèse de la MC. En particulier la gliadine est désamidée par la transglutaminase tissulaire dans la lamina propria de l'intestin grêle et se lie aux molécules HLA de classe II DQ2/8 des cellules présentatrices d'antigène, active les cellules T, les macrophages et les cellules dendritiques et sécrète des cytokines inflammatoires. Elle fait suite à l'activation de la réponse immunitaire adaptative par la production d'anticorps antiendomysium, antigliadine et antitransglutaminase par les lymphocytes B qui augmentent la perméabilité intestinale.

La flore intestinale est étroitement liée à l'immunité adaptative:

La microflore intestinale a des effets régulateurs importants sur les deux branches de l'immunité adaptative de l'hôte, les cellules B et les cellules T. La flore intestinale peut favoriser la production d'IgA dans l'intestin en régulant la réponse des lymphocytes B ; il peut également maintenir l'équilibre entre l'inflammation intestinale et la tolérance immunitaire en induisant la différenciation des cellules Th17 et Treg intestinales.

La microflore intestinale peut en être tantôt la cause, tantôt la conséquence, ce qui nécessite une analyse au cas par cas. À l'avenir, des méthodes de recherche raisonnables pourront être conçues pour le confirmer. Avec le développement de la recherche, le rôle des bactéries peut être mieux défini. (52)

iii) L'effet du régime sans gluten sur la flore

1) Flore améliorée chez les malades coeliaques après un régime sans gluten

Les bactéries pathogènes baissent et les bactéries bénéfiques restent faibles. Les patients atteints de MC présentent des troubles de la flore digestive. Cependant, la flore du tube digestif des patients atteints de MC est améliorée de manière significative après le traitement RSG. Des études ont montré que la flore du tube digestif des patients atteints de MC traités par RSG est toujours dans un état déséquilibré.

2) RSG affecte la flore des MC et des témoins

Le RSG est un facteur important affectant la composition de la flore intestinale. Non seulement le RSG ne parvient pas à restaurer complètement la flore du tube digestif des patients atteints de MC, mais il affecte également l'homéostasie de la flore chez les personnes en bonne santé. Un régime sans gluten influence clairement l'abondance de plusieurs espèces, en particulier celles impliquées spécifiquement dans le métabolisme des glucides et de l'amidon comme la famille des *Veillonellaceae* (classe *Clostridia*).

3) Les fibres dans le régime sans gluten (RSG)

L'alimentation est un facteur important affectant l'abondance, la diversité et la fonction de la flore. Dans des conditions physiologiques, les habitudes alimentaires et l'état nutritionnel ont certains effets sur la flore intestinale. Parmi les différents composants alimentaires, les fibres ont un effet positif sur la microflore intestinale et leurs métabolites associés. Par rapport au régime standard, le RSG contient moins de fibres. On peut donc en déduire à titre préliminaire que le RSG, qui contient une petite quantité de fibres, est un facteur conduisant à la dysbiose de la flore intestinale.

2- Modulation du microbiote comme approche thérapeutique

À ce jour, le seul traitement disponible pour la MC est un RSG strict. Cependant, en raison de son coût et de ses inconvénients sociaux, le RSG a un taux de conformité sous-optimal. La contamination accidentelle est fréquente même chez les patients les plus méticuleux et peut provoquer une inflammation intestinale et une atrophie villositaire persistante. La cicatrisation de la muqueuse pendant un RSG est lente et partielle, et près de 20 % des patients ont une MC non réactive. Étant donné que les patients avec une récupération de la muqueuse ont un risque cliniquement plus faible de mortalité toutes causes confondues, ce faible taux de cicatrisation est un sujet de préoccupation. Pour améliorer la cicatrisation de la muqueuse et les symptômes gastro-intestinaux persistants, de nouvelles approches thérapeutiques sont à l'étude. Les connaissances croissantes sur la relation entre la MC et le microbiote intestinal ont conduit à considérer la modulation de ce dernier comme une stratégie thérapeutique pour compléter le RSG. (53)

i) Probiotiques : Préparation adjuvante pour minimiser les effets indésirables provoqués par le RSG

Un régime strict sans gluten est actuellement le seul moyen efficace de traiter la MC. Bien que le RSG à long terme puisse améliorer les symptômes des patients atteints de MC, il existe encore une dysbiose de la flore intestinale. À l'heure actuelle, il existe peu d'études sur l'utilisation des probiotiques comme intervention chez les patients atteints de MC sur la base du RSG.

Cependant, ces résultats de recherche limités montrent toujours que les probiotiques associés au RSG peuvent restaurer la flore intestinale des patients atteints de MC. Des études ont confirmé que le rapport *Firmicutes/Bacteroides* et l'abondance des *Actinobactéries* diminuent chez les personnes atteintes de MC par rapport aux témoins sains.

Un traitement probiotique de 6 semaines est efficace pour améliorer la sévérité des symptômes de type digestif chez les patients atteints de MC sous RSG strict, et est associé à une modification du microbiote intestinal, caractérisée par une augmentation des bifidobactéries.

Une étude a également montré que la formule probiotique, prise par voie orale sur une période de 12 semaines, ne modifiait pas de manière significative le microbiote des patients atteints de MC qui respectaient strictement le RSG. Les bactéries probiotiques contenaient 450 milliards de bactéries lyophilisées viables *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* et *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*.

La persistance des symptômes chez les patients atteints de MC qui adhèrent à un RSG est courante.

Les probiotiques (en particulier *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* liés au métabolisme de la gliadine : ces bactéries diminuent la perméabilité intestinale et l'expression des protéines de jonctions serrées et baissent la production de peptides de gliadine toxiques et immunogènes dans la lumière intestinale) devraient devenir une préparation adjuvante pour les patients atteints de MC et minimiser les effets indésirables associés provoqués par un RSG strict. Les probiotiques peuvent aider à contrôler les symptômes chez les patients atteints de MC adhérant à un RSG, cependant, les données sont limitées et cela ne peut pas constituer une prédiction absolue. Après tout, des recherches antérieures avaient montré que les *Lactobacillaceae* étaient enrichies dans des modèles animaux sensibles au gluten, on ne peut donc pas exclure la possibilité que les lactobacilles ne puissent pas agir comme probiotiques à un moment donné. De futures études de recherche impliquant des essais cliniques de haute qualité sont nécessaires pour améliorer la qualité des preuves et établir les espèces, le calendrier et le dosage optimaux des probiotiques qui pourraient bénéficier aux patients atteints de MC. (52)

ii) Pré/probiotiques pour gérer les troubles liés au gluten

Les prébiotiques sont un autre moyen de promouvoir sélectivement les espèces microbiennes bénéfiques. Une autre façon d'améliorer le régime sans gluten par le biais de modifications du microbiote est l'administration de prébiotiques, c'est-à-dire des substrats utilisés sélectivement par les micro-organismes hôtes qui confèrent un bénéfice pour la santé.

Ex de l'inuline:

L'administration d'inuline enrichie en oligofructose chez des personnes atteintes de MC suivant un régime sans gluten a montré une augmentation du nombre de *Bifidobacterium* et des niveaux d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) par rapport au placebo.

Dans une autre étude, le même prébiotique a conduit à une diminution de la concentration sérique d'hepcidine ; cela peut améliorer l'absorption intestinale du fer et l'anémie ferriprive qui est courante chez ces patients.

L'administration d'inuline enrichie en oligofructose a également montré une amélioration du statut en vitamine D et en vitamine E lorsqu'elle était administrée à des personnes coeliaques d'un jeune âge.

Les rats nourris avec un régime sans gluten supplémentés en inuline ont montré une augmentation de l'absorption du calcium, en particulier lorsqu'ils étaient soumis à un régime pauvre en calcium. Cela pourrait améliorer l'état osseux souvent compromis chez les patients atteints de MC.

Pour ces raisons, l'ajout de fructanes prébiotiques de type inuline au pain sans gluten semble être une approche thérapeutique prometteuse, offrant des avantages nutritionnels et fonctionnels aux patients. (55)

iii) La transplantation de microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est la procédure médicale consistant à transférer des matières fécales humaines d'un donneur sain à un receveur. Elle peut être utilisée pour traiter des maladies liées au déséquilibre du microbiome et constitue une thérapie efficace bien connue contre les infections récurrentes à *Clostridioides difficile*. Elle a récemment montré des résultats prometteurs dans le traitement de diverses affections liées au microbiome, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. À ce jour, il n'existe que peu de données sur les effets de la TMF dans la MC. Un rapport de cas décrit un patient atteint de MC de type II réfractaire et d'une infection récurrente à *Clostridioides difficile*, montrant une résolution de l'infection et une amélioration des symptômes de la MC après la TMF. Notamment, lors du suivi à six mois, les biopsies duodénales ont indiqué une récupération complète de l'atrophie villositaire. De plus, un essai clinique en cours mené par l'Université chinoise de Hong Kong vise à explorer la sécurité et l'efficacité de la TMF dans plusieurs troubles auto-immuns et inflammatoires, dont la MC. L'essai est toujours en cours de recrutement et aucune donnée n'a encore été publiée.

iv) Les inhibiteurs de l'amylose trypsine (ATI)

En plus du gluten, d'autres composants du blé sont également responsables des symptômes typiques des patients atteints de SGNC ou de MC, en particulier les inhibiteurs de l'amylose-trypsine (ATI). Les ATI représentent 2 à 4 % des protéines totales du blé. Ces protéines stimulent la réponse immunitaire innée par l'activation des récepteurs TLR-4 sur les macrophages intestinaux et les cellules dendritiques. Dans une étude récente, Caminero et al. ont montré que les ATI induisent une altération de la perméabilité de la barrière intestinale et jouent également un rôle dans l'activation du système immunitaire. Certaines espèces de *Lactobacillus* peuvent métaboliser les ATI, améliorant ainsi les symptômes des patients atteints de SGNC. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes pathogéniques impliqués. (55)

v) Acide gras à chaînes courtes (AGCC)

La diminution notable des acides gras à chaîne courte (AGCC), essentiels au maintien de la santé intestinale, indique une perturbation importante de l'environnement microbien, qui peut influencer ou exacerber les réactions allergiques.

Les bactéries intestinales jouent également un rôle dans la tolérance immunitaire au gluten par la production d'AGCC. Ces derniers sont principalement générés par le métabolisme des fibres. Ils contribuent à la croissance et à la régénération épithéliale, à la production de cellules T régulatrices (T-reg) ainsi qu'à la réponse pathogénique des bactéries. Ils contribuent également au maintien de la barrière épithéliale par les jonctions serrées. Certains AGCC, en particulier l'acide butyrique, l'acide hexanoïque et les acides décanoïques sont impliqués dans la réduction de la perméabilité intestinale par la modulation des jonctions serrées.

Les AGCC, en particulier l'acide butyrique, ont un effet significatif sur de nombreuses fonctions intestinales, comme décrit précédemment. Les cellules épithéliales intestinales expriment des récepteurs reconnus et activés par les AGCC, en particulier les récepteurs couplés aux protéines G (GPR). (56)

3- Le microbiote salivaire

Une étude a mis en évidence une diminution des taux salivaires des *streptococcus* et des *lactobacillus* chez les patients cœliaques (<105 CFU/mL de salive) par rapport aux patients sains (Acar et al. 2012).

Les études concernant la flore buccale sont en cours pour étudier le lien avec les maladies digestives en globalité. En effet la cavité orale fait partie du système digestif et qui au demeurant est l'organe qui apparaît en tête de ligne dans le contact avec les antigènes alimentaires.

Tout comme la flore intestinale, les bactéries présentes au niveau buccal seraient en partie liées au métabolisme du gluten. Chez les patients souffrant de maladie coeliaque, la salive serait plus riche en bactéries capables de dégrader le gluten se traduisant par un taux de gluten plus élevé. Les espèces *Lactobacillus* seraient potentiellement en cause. Des peptides de gliadine résistants aux enzymes seraient dégradés par des bactéries afin de réduire l'immunogénicité.

D'autres études suggèrent que ce sont des enzymes microbiennes responsables de la dégradation du gluten exposant des peptides immunogènes et induisant une inflammation intestinale.

Les genres de bactéries étudiées comme responsables initialement du métabolisme du gluten pourraient être celles du genre *Rothia*, *Actinomyces*, *Neisseria* et *Streptococcus*. (52)

4- Autres mécanismes en lien avec le microbiote

i) Prédispositions génétiques et dysbiose

L'interaction entre la dysbiose et les prédispositions génétiques (allèles HLA-DQ2/DQ8) complique davantage la physiopathologie de la maladie, mettant en évidence une interaction nuancée entre la génétique, le microbiote intestinal et les réponses immunitaires.

ii) Influence du microbiote sur la fonction de barrière intestinale

Le microbiote intestinal joue un rôle dans la régulation de la perméabilité intestinale, de l'immunité et également dans le développement de réponses appropriées aux antigènes microbiens et alimentaires.

Diverses structures et mécanismes empêchent les microbes de la lumière intestinale de passer dans les tissus de l'hôte, en particulier la couche muqueuse (via la production de peptides antimicrobiens), la barrière épithéliale intestinale et les jonctions serrées.

Le mucus, première barrière entre le microbiote et le tissu intestinal, inhibe le passage des microbes pathogènes, cependant les pathogènes ont développé différentes stratégies pour contourner la barrière muqueuse, c'est-à-dire par dégradation enzymatique du mucus et desserrage des jonctions serrées entre les cellules. D'autre part, la production de protéines antimicrobiennes par les cellules épithéliales est un mécanisme qui empêche la pénétration bactérienne à travers la couche muqueuse.

La dysrégulation de la zonuline est l'un des mécanismes possibles impliqués dans les altérations de la barrière épithéliale intestinale. La zonuline, un régulateur des jonctions serrées intercellulaires, joue un rôle dans le transport de macromolécules impliquées dans les réponses immunitaires et la tolérance. La dysrégulation de la voie de la zonuline peut augmenter la perméabilité des jonctions serrées, entraînant une sensibilité accrue à l'inflammation et aux maladies auto-immunes, comme la MC. En raison d'un mécanisme transcriptionnel, les taux de zonuline sont réduits chez les patients atteints de MC. De plus, il a été démontré que les taux de zonuline de ces patients peuvent revenir à des niveaux normaux sous régime sans gluten. Une étude a suggéré de mesurer le taux sérique de cette protéine comme biomarqueur pour le diagnostic de cette maladie et pour la différencier du SCI-D. De plus, les taux de zonuline ont été corrélés à certains symptômes typiques des patients atteints de SGNC, tels que la distension abdominale et la douleur.

iii) Réponse immunitaire au gluten médiée par le microbiote

Les bactéries pathogènes jouent un rôle dans l'activation du système immunitaire.

En résumé, la maladie cœliaque, le gluten et la microflore du tube digestif ont des interactions complexes. Les patients atteints de MC présentent non seulement une dysbiose de la flore intestinale, mais également une dysbiose microbienne buccale. Les recherches actuelles n'ont pas encore déterminé le modèle microbien exact de la microflore et de la MC, et la relation causale entre le déséquilibre de la flore du tube digestif et la MC n'est toujours pas concluante. La

gliadine et la flore du tube digestif sont les facteurs environnementaux qui induisent la MC, et il existe une relation étroite entre les deux facteurs.

À l'avenir, nous devrions mener des recherches intensives pour clarifier le rôle commun de la microécologie intestinale et du gluten dans la pathogenèse de la MC. Néanmoins, les altérations du microbiote chez les sujets atteints de MC ne peuvent pas être considérées exclusivement comme une conséquence de la maladie elle-même, mais plutôt comme faisant partie d'une relation complexe entre de nombreux facteurs étiologiques, notamment ceux de nature alimentaire et psychologique.

La pathogenèse de la MC est étroitement liée à la dysbiose, conduisant à une cascade de réactions immunitaires contre le gluten alimentaire. Un microbiote intestinal déséquilibré peut contribuer à la perte de tolérance orale au gluten, en partie en augmentant la perméabilité intestinale (intestin perméable) et en facilitant la translocation des peptides du gluten qui déclenchent une réponse auto-immune. Le rôle du microbiote intestinal dans la MC s'étend à l'influence de l'équilibre des cellules T régulatrices et effectrices, exacerbant le processus inflammatoire. Notamment, des souches bactériennes spécifiques associées à la MC peuvent présenter des facteurs de virulence qui contribuent directement aux mécanismes de la maladie, tels que l'augmentation de la perméabilité intestinale ou la stimulation de réponses immunitaires indésirables. (53)

C) Traitement et rôle du pharmacien d'officine

1- L'éducation thérapeutique

Chez l'adulte la maladie coeliaque peut prendre de multiples formes, une éducation thérapeutique concernant la maladie mais aussi sa prise en charge doit être mise en place au début du diagnostic et si besoin pendant le suivi de la maladie. Les modalités doivent porter sur les aliments à exclure, la lecture des étiquettes, la planification au quotidien, le suivi diagnostic... Le professionnel de santé impliqué dans cette éducation doit aussi et surtout insister sur le fait qu'aucun régime ne doit être entrepris avant la confirmation du diagnostic. Le diagnostic de certitude doit être posé par un gastro-entérologue.

Cette éducation va renforcer l'adhésion du patient au régime sans gluten qui consiste principalement à exclure de son alimentation tous les aliments contenant du gluten. Ce régime doit être strict et suivi à vie. C'est l'unique traitement efficace connu à ce jour, il est crucial que le suivi soit rigoureux car c'est le seul point d'appui thérapeutique actuellement. Le régime est indispensable quel que soit le stade de la maladie coeliaque, qu'elle soit légère ou sévère, même en cas de forme paucisymptomatique ou en l'absence totale de symptômes.

Il n'existe pas encore de traitement médicamenteux spécifique.

Une implication pluridisciplinaire impliquant le médecin généraliste, le gastro-entérologue et les autres médecins spécialistes concernés, le biologiste, le diététicien et le pharmacien est nécessaire. (39)

2- Le suivi du régime sans gluten

La plupart des patients réagissent rapidement au régime d'exclusion. L'amélioration des symptômes fonctionnels s'observe très vite, après 2 semaines avec une disparition totale une fois le régime bien installé ainsi qu'une reprise staturo-pondérale et donc une réhabilitation d'une qualité de vie et d'un meilleur état général.

Après 1 an, une cicatrisation de la muqueuse avec régression progressive de l'atrophie villositaire et reprise de l'assimilation et de l'emploi des éléments nutritifs est observée.

Si le suivi du régime est bien effectué par le patient, il s'ensuit une normalisation des Anticorps IgA anti-TG et des vitamines et minéraux ainsi qu'une régénération osseuse corrigeant une perte éventuelle, une réduction des risques de complications notamment le lymphome mais aussi les risques de maladies cardio-vasculaires, d'infertilité, de fausses couches spontanées, d'accouchements prématurés ou de petit poids à la naissance.

Des rechutes cliniques existent en cas d'arrêt du régime avec un regain des défauts d'assimilation des nutriments essentiels et à nouveau les risques de complications réapparaissent...

D'autres régimes tels que la réduction de sucres peu digestibles responsables de fermentation est souvent testé par les patients en amont du diagnostic, la plupart de ces sucres sont présents dans les aliments contenant du gluten rendant les tests négatifs et une authenticité des résultats faussée. Même si ce régime permet d'améliorer le confort digestif, il est important de le mener avec un suivi médical.

Un développement d'une tolérance au gluten n'est pas impossible, la réintroduction doit alors se faire progressivement. Cependant les études prouvent que les rechutes après plusieurs années sont fortement probables, un suivi médical est donc primordial.

Le traitement de la maladie cœliaque est le RSG. Ce traitement consiste à éliminer de l'alimentation, les farines de blé, d'orge et de seigle qui sont remplacées par des farines de riz et de maïs. Tous les autres aliments sont autorisés (viandes, poissons, fruits, légumes, laitages...). L'avoine est autorisée en quantité modérée. Sous traitement, les troubles digestifs disparaissent en quelques jours et une reprise pondérale s'opère en quelques semaines. Les anticorps disparaissent en quelques mois et serviront à contrôler l'observance du régime. (39)

3- La prise en charge au quotidien

Elle s'avère pluridisciplinaire dans cette pathologie multi-causale et sous-diagnostiquée.

À l'officine, lors de la délivrance d'ordonnances contenant des médicaments symptomatiques en lien avec des troubles liés au gluten, le pharmacien peut aider le patient à mettre le doigt sur la maladie coeliaque, de même que lors d'une demande de conseil au comptoir. Il rappellera de n'entamer aucun régime sans diagnostic établi.

Pour les personnes dont le diagnostic est posé, une journée de la maladie coeliaque est prévue en mai. À cette date, la promotion des associations de patients telles que l'AFDIAG peut être faite à l'officine.

Le pharmacien peut avoir un rôle d'écoute et d'aide dans le suivi du RSG et la gestion des carences nutritionnelles.

De plus, il doit rester prudent sur la dispensation des médicaments car ceux-ci peuvent contenir du gluten dans les excipients.

On peut notifier l'intolérance au gluten ou une « allergie au gluten » dans la fiche du patient directement dans le logiciel de gestion officinale.

L'activation du Dossier Pharmaceutique (DP) peut aussi être judicieuse car il facilite le suivi du traitement et permet au patient d'emporter ses historiques où qu'il soit.

Enfin, le pharmacien d'ici quelques temps pourrait aider au dépistage de la maladie coeliaque, une fois que les tests pourront être effectués en pharmacie et que les stratégies de dépistage seront mises en place. Des TROD sont d'ores et déjà vendus en pharmacie à faire en ambulatoire. Il est aussi possible d'aller sans ordonnance dans un laboratoire d'analyses médicales pour effectuer un test de dépistage par sérologie sur un prélèvement sanguin veineux. Cependant, l'intérêt du diagnostic n'est pas encore certifié par les autorités sanitaires. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt d'un dépistage en masse auquel le pharmacien pourra assister de façon à obtenir un diagnostic précoce pour le plus grand nombre. (56)

4- Les médicaments sans gluten

Les médicaments constituent une source potentielle de dissimulation du gluten (57); qui est souvent introduit dans la phase solide des médicaments, telles les tablettes et les capsules quand l'amidon utilisé est extraits du blé, du seigle et/ou de l'orge, servant de diluant, de liant ou de délitant.

Pas de réglementation des laboratoires pharmaceutiques sur l'utilisation du gluten dans les excipients :

L'amidon est également utilisé comme support pour les formes posologiques à libération contrôlée ou prolongée ainsi que pour former des nanoparticules, des nanogels, et des microcapsules.

La nature des excipients peut également différer et les excipients à effet notoire (lactose, gluten...) doivent être signalés par le pharmacien et dans la notice destinée aux patients.

En fait, les fabricants de médicaments ont le droit de ne pas révéler la source de l'amidon utilisé ou de ne pas confirmer ou indiquer si leurs produits sont exempts de contamination par le gluten, et par conséquent, dire si le médicament contient ou pas le gluten. En effet, tous les produits

médicamenteux peuvent être rendus sans gluten, puisque des alternatives à l'amidon contenant du gluten peuvent être utilisées lors de la production. (58)

Ainsi, la présence d'un des composants ci-dessous témoigne de l'existence du gluten dans le médicament : amidon, amidon glycérolé, glycolate d'amidon, carboxyméthylamidon, hydrolysats partiel d'amidon hydrogéné, ou encore amidon modifié, soluble, pré-gélatinisé, précuit, traité, huile de germe de blé, son de blé, d'orge, amylase végétale.

“Dans le cadre des traitements médicamenteux, les médicaments prescrits sont compatibles avec la maladie cœliaque.

La Pharmacopée Européenne limite la teneur totale de protéines d'amidon de blé présent sous forme d'excipient dans les médicaments. La teneur maximale totale en protéines est de 0,3 % (3 000 ppm), ce qui correspond à une teneur maximale en gluten de 100 ppm. Les formes de médicaments en poudre ou en effervescent ne contiennent jamais de gluten. La quantité maximale de gluten dans les médicaments à usage oral est donc limitée par cette disposition et elle est totalement inoffensive pour le cœliaque compte tenu de la quantité relativement faible (poids) de médicaments consommés quotidiennement.

Tous les médicaments peuvent donc être considérés comme sûrs et appropriés pour les personnes atteintes de la maladie cœliaque, sauf dans les cas d'hypersensibilité individuelle qui devraient être évalués au cas par cas.” (59)

5- Remboursement des produits sans gluten

“La maladie cœliaque fait partie des Affections de Longue Durée (ALD) non exonérantes.

Les tests sérologiques anti-transglutaminase et anti-endomysium (IgA et IgG) et le dosage des IgA totales sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicales (NABM) et sont remboursés par l'assurance maladie pour le diagnostic et le suivi de la maladie.

Les aliments diététiques « sans gluten » (dont le taux de gliadine est conforme aux seuils définis dans le Codex Alimentarius) sont remboursés par l'assurance maladie à hauteur de 60 % du tarif de la Liste des produits et prestations remboursables (LPP) de la Sécurité Sociale.

La prise en charge est assurée dans la limite de 33,54 € TTC par mois pour les enfants jusqu'à 10 ans et de 45,73 € TTC par mois au-delà de cet âge.

Les montants de remboursement sont calculés uniquement sur le tarif de responsabilité.

Le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées a décidé de modifier la codification de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) prévues à l'article L165-1 du Code de la Sécurité Sociale.

L'arrêté du 25 mars 2004 paru au Journal Officiel le 1er avril 2004 modifie le titre de la liste des produits et prestations remboursables :

Art. 2 - Dans le titre 1er (Dispositifs médicaux pour traitements et matériels d'aide à la vie, aliments diététiques et articles pour pansements), dans le chapitre 1er (Dispositifs médicaux,

matériels et produits pour le traitement de pathologies spécifiques), dans la rubrique "Nomenclature et tarif", la sous-section 1 de la section 5 est remplacée comme suit :

Section 5 : Produits pour nutrition et matériels d'administration

Sous-section 1 : Alimentation Orale

Paragraphe 1 : Aliments sans gluten

Les modalités d'étiquetage sont définies par un code-barre qui identifie le produit, un libellé qui désigne le produit et son grammage, un tableau qui répertorie le remboursement par tranches de poids des catégories de produits sans gluten." (60)

Demande de prise en charge :

Le malade cœliaque peut prétendre à un remboursement partiel de ses produits sans gluten dans la mesure où le diagnostic biologique montre une atrophie villositaire.

La demande de prise en charge doit être faite par le médecin référent. Ce dernier remplit un protocole de soins cerfa n°11262*03 (annexe 2) pour une prise en charge en "Affection Longue Durée (ALD) non exonérante", article L324-1 du Code de la Sécurité Sociale.

Après accord par le médecin conseil, la caisse de Sécurité Sociale adresse au patient :

- les imprimés cerfa n°10465*01 "ALIMENTS SANS GLUTEN" (annexe 3);
- une "Attestation sur l'honneur" ;
- une notification de l'article du Code de Sécurité Sociale correspondant au taux de prise en charge (l'accord est de durée variable, aucune règle n'existe).

Trois mois avant la date d'expiration de la prise en charge, le médecin référent doit faire une demande de prolongation auprès du médecin conseil.

L'envoi de la demande de remboursement ne doit se faire qu'une fois par mois. Le malade cœliaque doit avancer le montant des produits et se faire rembourser après l'achat, il ne peut pas bénéficier de délégations pharmaceutiques, même en cas de Couverture Maladie Universelle (CMU).

Le patient envoie à sa caisse :

- l'imprimé cerfa n°10465*01 "ALIMENTS SANS GLUTEN" sur lequel sont collées les vignettes (il peut aussi les coller sur une feuille vierge) ;
- la facture mensuelle des achats ;
- l'attestation sur l'honneur justifiant le paiement mensuel du montant des achats ;
- la photocopie de l'ordonnance du médecin.

Le médecin prescrit les produits sans gluten pour une durée de 6 mois, renouvelable. Il inscrit sur l'ordonnance "Pour une maladie cœliaque, M... doit consommer de la farine, du pain, des pâtes et des biscuits sans gluten".

Le patient peut aussi se faire rembourser de ses achats alimentaires sans gluten via l'application de l'assurance maladie. (61)

D) Un régime contraignant

Lors de l'annonce du diagnostic de la pathologie cœliaque, une 2^e consultation à 1 mois est préconisée afin de s'enquérir des difficultés rencontrées notamment au niveau de l'alimentation et de la vie sociale du patient. (62)

En effet manger à l'extérieur ou prendre part à un repas chez des amis ou de la famille peut vite devenir perturbant pour le patient comme pour ses proches. Le régime sans gluten peut être vécu comme « désocialisant » et vite engendrer un isolement et son abandon.

En effet c'est un complet changement de mode de vie qui s'impose et retentit fortement dans plusieurs aspects de la vie : la mise en place des repas sur le lieu de travail, la difficulté de repérer les aliments consommables dans le raffut de l'industrie qui parfois considère à tort ce régime comme un effet de mode, la planification des repas en pratique courante : à la maison, au restaurant...

Un suivi rapproché par un médecin nutritionniste et un diététicien est indispensable assez rapidement dans le suivi du patient pour évaluer sa compréhension, sa capacité d'adaptation et son acceptation de la maladie. Le risque étant de développer une frustration chez le patient voire une dépression et de prévenir les risques d'un potentiel abandon ou de laisser une mauvaise compréhension du régime s'installer et voire des complications apparaître sur le long terme.

En effet seulement 50% des patients atteints de la maladie cœliaque arriverait à suivre un régime strictement sans gluten.

La mauvaise observance peut être volontaire par crainte des contraintes sociales ou par le coût élevé des produits sans gluten ou involontaire par mauvaise compréhension de la maladie ou des difficultés à éloigner le gluten dans sa vie quotidienne.

Cela se remarque surtout chez les adolescents lors du passage à la vie adulte qui doit être perçu comme une période à risque de relâchement et où le suivi médical doit être important. (39)

1- Lecture des étiquettes

Réglementation concernant les produits sans gluten

Conformément au règlement (UE) n° 1169/2011 INCO , les produits alimentaires emballés doivent fournir des informations sur les allergènes dans leur liste d'ingrédients, avec une mise en évidence claire, que ce soit par la taille, le style ou la couleur de la police. Les céréales contenant du gluten, faisant partie des 14 allergènes à signaler, doivent être mentionnées de manière visible sur l'étiquetage.

En vertu du règlement (UE) n° 828/2014, les produits étiquetés :

- "Sans gluten" doivent contenir moins de 20 mg/kg de gluten.
- "Très faible teneur en gluten" autorise une teneur en gluten allant jusqu'à 100 mg/kg. Cependant, cette quantité reste nocive pour les personnes atteintes de la maladie cœliaque.

Il est important de noter que les produits "naturellement sans gluten" sont des produits naturellement exempts de gluten. Néanmoins, cela n'exclut pas le risque de contamination lors du transport, du conditionnement,... (63)

Le logo "épi barré" :

Ce logo est protégé par les associations cœliaques européennes membres de l'AOECS (Association Of European Coeliac Societies). En France, c'est l'AFDIAG, qui en a la propriété. Plus d'une centaine de marques de produits sans gluten bénéficient actuellement de ce label en France, ce qui correspond à 3500 références de produits disponibles sur les 19000 européennes.

Les emballages arborant le logo "épi barré" peuvent être achetés en toute confiance, garantissant ainsi l'absence totale de gluten dans le produit contenu. Conformément à la législation européenne, un produit est considéré sans gluten s'il contient moins de 20 mg/kg de gluten résiduel, ce qui le rend indétectable pour l'organisme.

Contrairement au logo, la mention "sans gluten" ne fait pas l'objet de contrôles réguliers obligatoires. En cas de contrôle par la Direction des Fraudes, le fabricant ayant apposé la mention doit prouver que son produit a bien une teneur en gluten inférieure à 20 mg/kg.

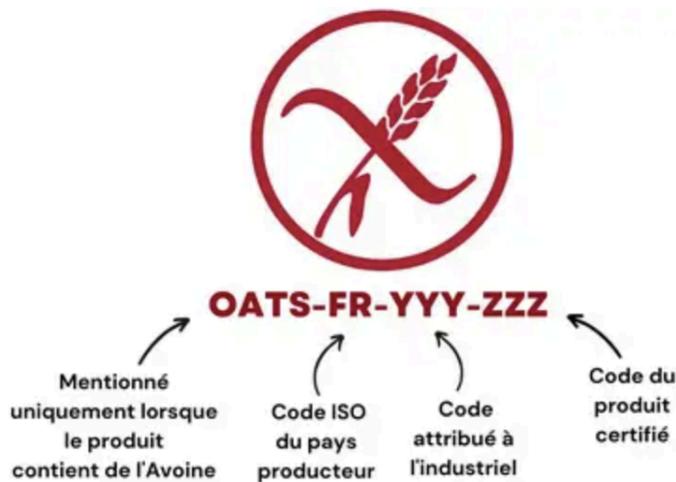
Exigences pour obtenir le logo "épi barré" :

Pour apposer le logo "épi barré", les industriels doivent répondre à deux exigences techniques :

- Faire analyser chaque produit porteur du logo par un laboratoire indépendant. Les produits porteurs du logo doivent avoir une teneur en gluten résiduel inférieure à 20 mg/kg.
- Faire auditer leur site de fabrication au Standard AOECS. L'audit se porte sur l'entièreté du processus de fabrication, des matières premières au conditionnement. À chaque étape, l'auditeur vérifie l'absence de contamination par le gluten, la fiabilité du nettoyage, la formation des employés... Toutes ses vérifications permettent de garantir des produits sans gluten.

Les résultats des analyses et audits sont contrôlés par l'AFDIAG et doivent être renouvelés chaque année.

Plus exigeant que la simple mention, le logo certifie et témoigne d'un investissement de la part de l'industriel pour garantir la qualité de ses produits. (64)



2- Les contaminations

Il est nécessaire de prévenir les risques de contamination car même des traces peuvent provoquer des réactions nocives chez le patient coeliaque. La consommation de traces de gluten quotidiennement peut empêcher la muqueuse intestinale de se rétablir et perpétuer l'atrophie villositaire engendrant des carences.

De manière générale, il vaut mieux ne pas acheter en vrac ni de produits cuisinés sur place car ils constituent un risque élevé de contamination.

Pour ce faire, il est important de nuancer deux types de contamination :

- La contamination directe :

Elle se manifeste avec un contact entre un aliment naturellement sans gluten et un aliment en contenant.

- La contamination croisée :

Elle existe entre un aliment naturellement sans gluten et une matière quelconque ayant été en contact avec du gluten par exemple les mains ou les surfaces de travail.

La bonne conduite d'un régime sans gluten doit tenir compte du régime strict sans gluten mais aussi d'une rigueur dans l'hygiène domestique.

Le nettoyage soigné des outils de cuisine : ustensiles, robots, surfaces, une séparation entre les produits sans gluten et ceux en contenant, un respect des espaces appropriés pour ces aliments dans les armoires et le réfrigérateur et une organisation des repas doivent être effectués.

Plusieurs habitudes sont à adopter et à adapter en fonction de chacun : un nettoyage à l'eau chaude et au savon des mains et des équipements avant et après la préparation du repas. S'assurer que tous les linges utilisés sont exempts de gluten et que les contenants des aliments sans gluten sont distincts des autres et étiquetés. La préparation des mets doit se faire à distance en temps et en espace des mets contenant du gluten.

Il est préférable d'utiliser des équipements neufs et dédiés à un régime sans gluten uniquement. (39)

Enquête dans les usines de production française :

Dans les usines de production des enquêtes sont régulièrement faites par la DGCCRF afin de contribuer à la bonne tenue des réglementations en vigueur notamment les indications sur l'absence de gluten dans les produits, la gestion des allergènes, la maîtrise des contaminations croisées, l'hygiène, la valorisation des produits ne contenant pas de blé, les contrôles des stades de la production à la distribution mais aussi dans les commerces de remise directe comme les boulangeries, les restaurants et les traiteurs.

Il s'avère que 10% des prélèvements effectués étaient non conformes lors de la dernière enquête. (65)

3- Le cas de l'avoine

Les précautions à prendre avec l'avoine : L'avoine régulière est à proscrire chez les malades cœliaques. Cette céréale étant contaminée généralement au moment de la culture, du transport ou du moulage par des céréales contenant du gluten.

On trouve de nos jours dans le commerce de l'avoine SANS GLUTEN consommable chez le patient coeliaque à condition d'avoir instauré un régime sans gluten depuis 2 ans au moins, d'obtenir une normalisation des Anticorps anti TG2 et d'être suivi médicalement pendant son introduction progressive. (63)

4- Approche sociologique

i) Reconnaissance sociale et inégalités

Difficultés au diagnostic décourageantes :

“L'hétérogénéité des symptômes et inconforts, souvent banalisés (comme la fatigue, des douleurs abdominales ou des maux de tête) ou décrits comme « psychologiques », tend à rendre le diagnostic plus difficile.

En considérant la situation d'errance médicale vécue par des personnes souffrant de symptômes et inconforts non expliqués, il est possible de comprendre pourquoi des tests contestés par la sphère médicale et les associations de malades cœliaques, et non remboursés par l'assurance maladie, sont néanmoins vus comme une ressource : ces tests attestent « noir sur blanc » qu'il y a un désordre corporel qui n'est pas « psychologique » et dévoilent que le gluten en est l'une des causes, voire la cause.”

Difficultés d'observance:

“En France, nous sommes confrontés à des difficultés d'observance du traitement. Le manque de structures offrant une alternative sans gluten et une aide économique pour subvenir à une alimentation totalement sans gluten, variée et suffisante en est la cause principale.

D'un point de vue santé physique d'une part, il est encore assez difficile d'éliminer le « gluten caché » qui contribue souvent aux signes et symptômes persistants et à la guérison incomplète de la muqueuse chez une proportion importante de patients atteints de MC.

D'un point de vue santé mentale d'autre part, des difficultés existent également lors des déplacements vers des endroits où les choix alimentaires peuvent être très limités contribuant à l'isolement à la maison ou à l'abandon spontanée ou total de l'observance.”

Inégalités socio-économiques :

“Économiquement les produits sans gluten sont plus coûteux, moins savoureux et moins nutritifs que les produits originaux.

Le niveau de formation et la catégorie socioprofessionnelle semblent relativement déterminants.

Le rapport aux savoirs et la disposition à chercher des informations, avec ou sans Internet, déterminent en partie les parcours diagnostiques en raison de l'engagement important des patient(e)s dans la recherche d'un diagnostic.

D'autres critères sociaux tendent davantage à conditionner la manière dont l'éviction est mise en œuvre au quotidien, tels que la composition du foyer (vivre seul(e), en couple, avec des enfants ou en colocation) ou les possibilités organisationnelles. Les sensations corporelles sont un autre déterminant du degré de rigueur dans le suivi du régime.”

Inégalités des genres :

“Les personnes qui déclarent éviter le gluten sont plus souvent des femmes diplômées exerçant une profession d'artisan-commerçant cheffe d'entreprise ou une profession intermédiaire, mais cette pratique d'éviction concerne aussi une part non négligeable d'hommes. De la même manière, les stéréotypes de genre influencent parfois l'interprétation des signes cliniques et retardent le diagnostic, notamment dans le cas de symptômes considérés comme « propres à la femme ».

Vers une considération des personnes non diagnostiquées coeliaques...

Si les différences dans la manière de suivre le régime sont très marquées dans les discours qui tendent à bien séparer les deux catégories de personnes (diagnostiquées ou non cœliaques), quand on s'intéresse à ce que font les gens concrètement, on remarque qu'il existe moins de

différences dans les pratiques entre les personnes diagnostiquées et celles non diagnostiquées.”
(66)

ii) Conseils pour mieux vivre au quotidien avec la maladie cœliaque

Respectez le régime sans gluten, car c’est le seul traitement efficace, garantissant bien-être et absence de complications dues à la maladie ;

- lorsque vous faites vos courses, lisez bien les étiquettes pour choisir des produits qui vous conviennent ;
- complétez votre apport en fibres (réduit par le régime) en consommant du riz complet, du maïs, des pommes de terre et des légumes ;
- Faites-vous aider par vos proches et informez-vous auprès des associations de patients.
(61)

5- L’AFDIAG

AFDIAG : Association française des intolérants au gluten

Vous pouvez trouver un soutien auprès de l’Association française des **intolérants au gluten** (AFDIAG), dont voici les coordonnées :

- AFDIAG
15 rue d’Hauteville
75010 Paris
Tél. : 01 56 08 08 22
Site internet : www.afdiag.fr (61)

E) Nouvelles approches thérapeutiques

Les études se penchent sur des thérapies qui peuvent soit remplacer, soit agir conjointement avec un RSG.

Grâce à une meilleure compréhension de la pathogenèse de la MC, de nombreuses cibles thérapeutiques potentielles ont émergé, et l’identification et l’essai de nouveaux traitements contre la MC suscitent un intérêt croissant.

1- Essais cliniques en cours

i) Modification du régime alimentaire (remplacement ou suppression du gluten).

Le développement de thérapies non diététiques pourrait atténuer les symptômes, en particulier après une exposition accidentelle au gluten, et un remplacement efficace du RSG pourrait grandement améliorer la qualité de vie des patients aux prises avec le régime.

ii) Suppléments enzymatiques oraux

Des suppléments enzymatiques oraux (digestion du gluten par les endopeptidases). La latiglutinas (IMGX-003 ou ALV-003), l'AN-PEP (prolyl endopeptidases dérivées d'*Aspergillus niger*) et STAN1 (un cocktail d'enzymes microbiennes) ont été testés et les études sont prometteuses.

iii) Antagonistes de la zonuline : Acétate de larazotide

L'acétate de larazotide (AT-1001) est un octapeptide dérivé de la toxine zonula occludens de *Vibrio cholerae* qui inhibe localement l'ouverture des jonctions serrées dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Partageant un motif avec la zonuline, ce composé s'oppose vraisemblablement à l'action de la zonuline et est donc censé empêcher la perméabilité induite par la gliadine. Les études sont en cours et sont prometteuses.

iv) Inhibition de TG2 et modulation du système immunitaire.

Une étude européenne de phase II de relance du gluten avec ZED1227 (un inhibiteur irréversible de TG2) a été lancée.

v) Blocage de HLA-DQ2.333

D'après l'expérience acquise dans d'autres domaines de la médecine, il est peu probable que cette stratégie réussisse.

vi) Induction de la tolérance

Induction de la tolérance au gluten à l'aide de Nexvax2, qui est une nouvelle immunothérapie peptidique spécifique à un épitope basée sur le principe de la thérapie de désensibilisation des affections allergiques utilisant des protéines entières, ou de l'induction d'une infection par des parasites pour réguler le système immunitaire de l'hôte.

Contrairement aux thérapies ciblant un événement spécifique de la pathogenèse de la maladie coeliaque, une stratégie alternative vise à induire une tolérance au gluten par la vaccination.

Dans le cas de la maladie coeliaque, la connaissance des principaux épitopes T du gluten restreints par HLA-DQ2 a permis le développement de Nexvax2, un vaccin basé sur des peptides immunodominants du gluten qui est actuellement en cours d'évaluation clinique. Un essai clinique de phase I a démontré que Nexvax2 était bien toléré chez des patients coeliaques sains et HLA-DQ2 positifs.

Notamment, un vaccin distinct serait nécessaire pour les patients coeliaques positifs à HLA-DQ8, étant donné que les épitopes immunodominants des lymphocytes T restreints à HLA-DQ2 et HLA-DQ8 ne se chevauchent pas.

vii) Infection par l'ankylostomiase

Une approche inhabituelle qui a été adoptée pour le traitement de diverses affections inflammatoires est l'infection par des helminthes parasites. L'utilisation du trichocéphale du porc (*Trichuris suis*) ou de l'ankylostome humain (*Necator americanus*). leur capacité à moduler les réponses immunitaires de l'hôte. Pour les maladies auto-immunes, les helminthes parasites ont également été recherchés en raison de la corrélation entre la disparition des parasites intestinaux et la prévalence croissante des maladies auto-immunes dans les pays développés. Dans le contexte de la maladie coeliaque, des études cliniques ont démontré que l'infection par *N. americanus* seule ne supprime pas suffisamment les symptômes de la maladie pour qu'elle constitue un traitement viable, la plupart des sujets développant des symptômes et une inflammation des muqueuses immédiatement après la réintroduction du gluten. Il a été avancé que cette approche méritait d'être étudiée plus en détail chez les patients coeliaques exposés occasionnellement au gluten.

viii) Glucocorticoïdes à faible biodisponibilité systémique

Les glucocorticoïdes sont fréquemment utilisés pour induire une rémission ou réduire la morbidité de maladies à médiation immunitaire, notamment l'asthme et la maladie de Crohn. Ils produisent leurs effets thérapeutiques par l'induction d'une lymphopénie transitoire et d'une immunosuppression. Bien que les effets secondaires importants des glucocorticoïdes systémiques limitent leur utilité dans le traitement de troubles persistants tels que la maladie coeliaque, il peut être possible d'utiliser des glucocorticoïdes topiques actifs avec des effets pharmacologiques localisés dans la muqueuse intestinale. L'un des candidats est le budésônide, un glucocorticoïde doté d'un métabolisme de premier passage élevé et d'une faible biodisponibilité orale, actuellement utilisé pour traiter la maladie de Crohn.

ix) Probiotiques pour la protéolyse du gluten

Les bactéries entériques jouent un rôle immunologique important, notamment le développement des tissus lymphoïdes associés à l'intestin, la polarisation des réponses immunitaires spécifiques de l'intestin et la prévention de la colonisation par des agents pathogènes. La dysbiose a été associée à divers troubles inflammatoires auto-immuns de l'intestin, notamment la maladie de Crohn, le syndrome du côlon irritable et la maladie cœliaque. Les anomalies du microbiome intestinal des patients coeliaques, l'association de micro-organismes spécifiques dans la régulation de la fonction de barrière intestinale et de l'immunité, ainsi que la capacité d'une variété de microbes à dégrader le gluten par voie enzymatique sont des facteurs qui ont motivé l'étude des bactéries intestinales comme probiotiques pour le traitement de la maladie cœliaque. Les espèces de *Bifidobacterium* sont intéressantes, étant donné la prévalence réduite de ce genre dans les biopsies duodénales et les selles de patients coeliaques actifs et bien contrôlés par rapport aux individus non atteints de la maladie. Les résultats d'études *in vitro* démontrent que diverses bifidobactéries sont capables d'hydrolyser les peptides de gliadine en peptides moins immunogènes.

x) Polymères séquestrant le gluten

Une stratégie distincte pour atténuer l'immunotoxicité des peptides de gliadine utilise des résines polymères administrées par voie orale, qui séquestrent les peptides de gliadine dans la lumière de

l'intestin grêle avant qu'ils ne puissent déclencher leurs effets immunotoxiques dans la lamina propria. L'un de ces polymères est le poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-styrène sulfonate) (P[HEMA-co-SS], BL-7010), qui s'est avéré se lier aux protéines du gluten dans des conditions gastriques et intestinales simulées in vitro. P[HEMA-co-SS] est également capable d'inverser les altérations induites par la gliadine dans les cellules épithéliales intestinales et de réduire la sécrétion du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) ex vivo dans des échantillons de biopsie de muqueuse provenant de patients atteints de maladie coeliaque. maladie. Les mêmes études ont également conclu que le P[HEMA-co-SS] pourrait réduire la perméabilité intestinale paracellulaire et atténuer la réponse immunitaire systémique au gluten dans divers modèles de souris. Ces données soutiennent l'évaluation clinique d'un liant polymère luminal en tant que thérapie complémentaire efficace à un régime sans gluten.

xi) Protéases orales pour la détoxification du gluten

La capacité de dégradation du gluten de diverses bactéries, champignons et plantes a été exploitée pour développer des thérapies orales par protéases pour la maladie coeliaque. La stabilité et l'immunogénicité des peptides de gliadine sont largement attribuables à leur teneur élevée en Gln et Pro, une caractéristique qui confère une résistance à la dégradation par la pepsine, les protéases pancréatiques et les peptidases de la membrane intestinale en brosse. Chez les personnes atteintes ou non de la maladie coeliaque, la stabilité de ces épitopes provient principalement de l'incapacité des endoprotéases gastriques et pancréatiques à cliver les résidus Pro ou Gln, couplée à l'incapacité de la dipeptidyl peptidase IV et de la dipeptidyl carboxypeptidase I à cliver les longs peptides dans la brosse. membrane de bordure. L'accumulation de longs peptides de gliadine dans la lumière de l'intestin grêle est à son tour responsable du déclenchement d'une réponse des lymphocytes T restreints à HLA-DQ2 ou DQ8 chez les patients atteints de la maladie coeliaque. (67)

2- Domaines d'incertitude et recherches futures

i) Revoir les stratégies de dépistage

- Manque de compréhension de l'histoire naturelle de la MC non diagnostiquée

Cela nécessite également des éclaircissements supplémentaires pour justifier le dépistage des personnes asymptomatiques.

La sensibilité/spécificité du test anti-TG2 et le rôle de l'EMA chez les patients présentant un taux d'anti-TG2 faible ou intermédiaire doivent être définis. En outre, nous devons déterminer les intervalles de temps obligatoires pour répéter les tests chez les sujets appartenant à des populations à haut risque.

- Lieux d'intervention

Dans les zones à forte incidence avec un accès limité aux soins médicaux doit être déterminé.

ii) Nouveaux tests diagnostic

Des études sont nécessaires pour valider les tests suivants et les rendre largement disponibles pour une utilisation clinique Tétramère HLA-DQ-gluten dans le sang, dosages sériques pour l'I-FABP et la cytométrie en flux des lymphocytes T.

iii) Dépister les maladies coeliaques à risque d'évolution vers des formes réfractaires

Des études sont nécessaires pour valider les résultats du GWAS (étude d'association pangénomique) suggérant que la susceptibilité génétique à la MC pourrait être distincte de la progression vers la maladie coeliaque réfractaire.

iv) Rôle de la biopsie dans le diagnostic et le suivi

Le débat sur le diagnostic de MC sans biopsie mérite d'être clarifié. En outre, l'indication et le moment de la biopsie lors du suivi devraient être étudiés plus en détail.

v) Comment gérer les SGNC

Le SGNC soit la MC au stade Marsh-1 : une approche fondée sur des données probantes est nécessaire.

vi) Anticipation des complications osseuses

La prise en charge des maladies osseuses doit être optimisée, par exemple en déterminant l'âge du dépistage de l'ostéoporose et la place des bisphosphonates intraveineux, en particulier dans les premières années suivant le diagnostic.

vii) Traitement de la MC réfractaire

Les résultats des essais en cours utilisant les anti-IL15 et le tofacitinib sont attendus. Les stratégies telles que les thérapies combinées ou intensifiées nécessitent plus d'élaboration.

viii) SGNC

Les recherches futures devraient explorer le fond génétique, les caractéristiques histologiques, la susceptibilité et les facteurs de risque du SGNC, en plus de développer des biomarqueurs fiables.

ix) Les maladies neuro-coeliaques

Davantage de données sont nécessaires pour clarifier le lien gluten-cerveau et pour développer des stratégies préventives et thérapeutiques.

x) Améliorer la digestibilité des protéines

Si quelques études ont cherché à mesurer la digestibilité des protéines de la farine, peu ont apprécié la digestibilité des protéines de produits transformés.

Pour les variétés à haut rendement, on cherchera à diminuer la teneur en albumines-globulines dans les protéines totales. 20 % des albumines globulines correspondent à des ATI, particulièrement résistant aux enzymes de la digestion, qui, en inhibant la trypsine, conduisent à une augmentation de peptides non digérés [4]. Les gluténines de haut-poids moléculaires favorisent la digestion des protéines. Reste maintenant à vérifier qu'une amélioration de la digestibilité des protéines conduise bien à une diminution des troubles liés au gluten.

Une stratégie ciblée pour limiter les peptides immunostimulants S'il est possible d'améliorer la digestibilité des protéines du pain, il est également possible d'exercer une sélection pour créer des variétés de blé « hypotoxiques », moins riches en épitopes immunogènes impliqués dans la MC ou dans les allergies.

Le génie génétique, notamment l'interférence par ARN, a aussi été utilisé avec succès pour éteindre les gènes des gliadines contenant les épitopes les plus immunostimulants.

La diminution de la teneur en gliadines est compensée par une augmentation de la teneur en gluténines. La qualité technologique de ces lignées éditées reste quant à elle satisfaisante. Dans le cas des allergies, l'ensemble des protéines de la farine contient des allergènes cartographiés sur l'ensemble du génome.

La biopharma américaine PVP Biologics a annoncé début septembre l'initiation d'un premier essai clinique humain de Kuma 062, le premier candidat-médicament pour le traitement de la maladie coeliaque, conséquence de l'intolérance au gluten des céréales. Cette molécule est une enzyme recombinante particulièrement active dans le climat acide de l'estomac. Elle s'est révélée responsable de l'intolérance s'exprimant au niveau de l'intestin grêle.

xii) Approche recourant à la physiopathologie de la MC

Elles reposent sur la physiopathologie de la MC en « ciblant » les différents facteurs/éléments qui concourent à favoriser la MC. Ces approches sont très variées et encore du domaine de la recherche. Elles ont pour but, à terme, de remplacer le RSG, mais introduisent d'autres contraintes comme de prendre un traitement régulier, avec les risques de non-observance par le patient, ou exposent à des complications inhérentes au traitement, comme les thérapies ciblées anticytokinergiques.

Les options thérapeutiques futures s'orientent vers :

- la suppression de l'immunogénicité du gluten, en utilisant une thérapie enzymatique de supplémentation (latiglutenase) comprenant deux enzymes, conçue pour dégrader le gluten, pour atténuer l'impact de son exposition chez les patients sous RSG ;
- le renforcement de la perméabilité intestinale en inhibant la zonuline qui augmente la perméabilité des jonctions serrées intercellulaires (« tight junctions ») de l'épithélium intestinal (le lazartide, inhibiteur de la perméabilité paracellulaire)
- le « ciblage » immunologique, notamment de l'IL-15 par un anticorps monoclonal (AMG 714) ;
- l'inhibition de la TG est un traitement potentiel pour la MC ;
- les thérapies anti-JAK/STAT

xiii) Déterminants de susceptibilité polygénique

Comme mentionné précédemment, la maladie coeliaque est une maladie polygénique dont le déterminant de susceptibilité génétique le plus important est situé dans le locus du CMH de classe II, HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8 étant nécessaires mais pas suffisants pour le développement de la maladie. Ces allèles de susceptibilité n'expliquent cependant que 35 % du risque génétique et plusieurs autres gènes contribuent à la pathogenèse de la maladie coeliaque. Deux analyses GWAS et Immunochip réalisées sur des patients atteints de la maladie coeliaque ont révélé 39 régions de susceptibilité génétique à la maladie. De nombreux gènes identifiés dans

ces études ont été impliqués dans de nombreuses autres maladies immuno-modulées. Ces études suggèrent plusieurs candidats étiologiques possibles, la majorité d'entre eux étant liés soit à la maturation des lymphocytes T, soit aux voies de la réponse immunitaire. Étant donné que ces gènes peuvent moduler la sensibilité au gluten, les thérapies futures pourraient découler de l'étude du rôle de ces gènes dans la pathogenèse de la maladie cœliaque.

Les allèles codants THEMIS, PTPRK, FUT2, BACH2 et RGS1 sont passés en revue ici. (68)

Conclusion

Depuis la découverte de la maladie coeliaque, les connaissances sur les différentes manifestations de celle-ci évoluent ainsi que le principal incriminé, le gluten.

Le lien de l'intolérance au gluten avec le microbiote est certain, cependant on ne sait encore aujourd'hui quel est l'enjeu de cette découverte. Prometteuse de nouvelles thérapeutiques ? Ou études en vogue à l'heure où le microbiote humain fait beaucoup parler de lui ? Les études sur le microbiote ne cessent de se multiplier et nous avons aujourd'hui un nouveau terrain de découvertes scientifiques à explorer en ce qui concerne ce dernier jusqu'à ce que de nouvelles données corroborent ou discréditent les anciennes...

À ce jour, la seule thérapeutique préconisée par les autorités de santé est l'arrêt de l'exposition directe et indirecte de la personne atteinte de la maladie coeliaque au gluten incluant principalement le régime sans gluten et la surveillance des carences éventuellement associées à ce dernier.

Le pharmacien d'officine a une observation régulière de l'état de santé du patient et est une aide dans le dépistage de la maladie coeliaque chez l'adulte et dans le suivi du respect d'un régime sans gluten, d'une part en s'assurant de la bonne tenue de celui-ci et dans la mise en garde des risques associés à son arrêt et d'autre part dans la communication autour de la vie quotidienne avec la maladie coeliaque.

Aujourd'hui il existe un test de dépistage pouvant être acheté en pharmacie et à effectuer chez soi mais on peut envisager pour l'avenir la mise en place du dépistage de la maladie coeliaque directement fait à la pharmacie par un pharmacien formé et remboursé par la sécurité sociale dans certains cas. Cet acte pourrait être accompagné d'une éducation thérapeutique possible à l'officine pour les patients dont le test s'avèrerait être positif associé à de la documentation pour que le patient puisse avoir un support à la maison. Le pharmacien pourrait s'assurer par la suite d'un bon suivi thérapeutique par la confirmation d'un test au cabinet d'un médecin spécialisé avant l'instauration du régime sans gluten.

Nous pouvons imaginer une thérapeutique ne nécessitant plus la mise en place du régime qui peut s'avérer dur à vivre pour les patients atteints ainsi que pour leur entourage.

En outre, les techniques de diagnostic pourraient évoluer, les biopsies par exemple qui sont des techniques invasives pourraient ne plus être pratiquées en routine.

Pour finir, la mise en lumière des nouvelles formes de la maladie coeliaque et du lien avec de nombreuses autres pathologies auto-immunes pourrait motiver les grandes instances à adopter de nouvelles stratégies de dépistage rapidement.

La contribution des pharmacies d'officine pourrait faire gagner un temps précieux de diagnostic ce qui serait un progrès majeur en termes de santé publique.

Bibliographie

1. L'intolérance au gluten : définition, causes et facteurs favorisants [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/definition-causes-facteurs-favorisants>
2. Inserm [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Maladies auto-immunes · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-auto-immunes/>
3. Vauquelin B, Rivière P. Maladie cœliaque. *La Revue de Médecine Interne*. oct 2023;44(10):539-45.
4. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 1 avr 2014;13(4):423-6.
5. Anaya JM. Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). *Autoimmunity Reviews*. 1 sept 2012;11(11):781-4.
6. Lecerf JM. Hypersensibilité non cœliaque au gluten. *Médecine des Maladies Métaboliques*. nov 2023;17(7):558-63.
7. Biesiekierski JR. What is gluten? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(S1):78-81.
8. Samson MF, Mameri H. Les différentes faces du gluten. *Médecine des Maladies Métaboliques*. nov 2023;17(7):568-75.
9. Lecerf JM. Le gluten sous tous ses aspects. *Médecine des Maladies Métaboliques*. nov 2023;17(7):540-1.
10. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*. févr 2001;120(3):636-51.
11. Sibon D. La maladie coeliaque encore largement sous-diagnostiquée. oct 2019; Disponible sur: <https://www.cedni.com/web/articles/80.pdf>
12. Lamireau T, Clouzeau H. Épidémiologie de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*. avr 2013;61(2):e1-4.
13. FRON JB. RecoMédicales. 2020 [cité 22 oct 2024]. Maladie cœliaque. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/maladie-coeliaque/>
14. Alize S. Maladie cœliaque.
15. Rashtak S, Murray JA. Celiac Disease in the Elderly. *Gastroenterology Clinics of North America*. sept 2009;38(3):433-46.
16. Malamut G, Cellier C. Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte. *Pathologie Biologie*. juin 2013;61(3):e47-51.
17. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Maladie cœliaque - Troubles digestifs. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/malabsorption/maladie-coeliaque>
18. Desplat-Jégo S. Épidémiologie de la maladie cœliaque en France. *Revue Francophone des Laboratoires*. juill 2014;2014(464):12-4.
19. World Gastroenterology Organisation (WGO) [Internet]. [cité 25 oct 2024]. World Gastroenterology Organisation (WGO). Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org>
20. Newnham ED. Coeliac disease in the 21st century: paradigm shifts in the modern age. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(S1):82-5.
21. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. La maladie cœliaque en 2009 : un futur sans régime ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. août 2009;33(8-9):635-47.

22. Mocan O, Dumitrașcu DL. The Broad Spectrum of Celiac Disease and Gluten Sensitive Enteropathy. *Medicine and Pharmacy Reports*. 31 juill 2016;89(3):335-42.
23. Cerf-Bensussan N, Jabri B. La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Med Sci (Paris)*. nov 2001;17(11):1129-38.
24. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. déc 2019;17(1):142.
25. Faesch S, Jennane F, Izembart I, Chatenoud L, Taupin P, Martin D, et al. Thyroïdite et intolérance au gluten: maladies auto-immunes extrapancréatiques associées au diabète de type 1. *Archives de Pédiatrie*. janv 2007;14(1):24-30.
26. Dekaken A, Gouri A, Rouabhia S, Yakhlef A, Bentorki AA. Cirrhose révélant une maladie cœliaque silencieuse : à propos d'un cas. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. avr 2013;28(2-3):137-9.
27. Malamute, Cellier G C. Manifestations cliniques de la maladie coeliaque chez l'adulte. juin 2013; Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0369811411000563>
28. H. Joubert - Dessins : O. Juanati - Images : © Pr F. Zerbib, Dr G. Belleannée PCC/ DPJ. Maladie Coeliaque. In: © SNFGE, Société Nationale Française de Gastro-Entérologie [Internet]. 2018. (www.snfge.org).
29. London J, Mouthon L. Définition et classification des maladies auto-immunes. In: *Maladies rares en médecine d'urgence* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013 [cité 20 oct 2024]. p. 1-12. (Références en médecine d'urgence. Collection de la SFMU). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0350-0_1
30. Lachaux A. Les formes cliniques trompeuses de la maladie cœliaque. *Archives de Pédiatrie*. juin 2006;13(6):572-4.
31. Chalhoub G, Arous F, Laguerre N. Des formes très atypiques de la maladie cœliaque. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2014;35:A152.
32. Slimani N, Hakem D, Ibrir M, Berrah A. Troubles psychiatriques révélant une maladie cœliaque dans sa forme catastrophique. À propos d'une observation. *Revue Neurologique*. févr 2015;171(2):196-7.
33. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. janv 2013;62(1):43-52.
34. Maladie cœliaque [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/fr/pathologies-liees-au-gluten/maladie-cliaque/>
35. Dos Santos S, Lioté F. Manifestations ostéo-articulaires liées à la maladie cœliaque et aux intolérances au gluten. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2016;83(4):218-21.
36. Størda, Kalle Ketil , Kurppa. Celiac disease, non-celiac wheat sensitivity, wheat allergy – clinical and diagnostic aspects. mars 2025; Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/journal/seminars-in-immunology/vol/77/suppl/C>
37. Olives JP. Faut-il faire un dépistage systématique de la maladie cœliaque dans la population générale ? *Pathologie Biologie*. juin 2013;61(3):e57-60.
38. Bossuyt X. Le diagnostic de la maladie cœliaque au laboratoire : recommandations actuelles. *Revue Francophone des Laboratoires*. juill 2014;2014(464):15-20.

39. Admou B, Zkhiri W, Guennouni M, Hazime R. Maladie cœliaque : une pathologie au carrefour de la médecine, de la diététique et de la pharmaceutique. *La Presse Médicale Formation*. déc 2021;2(6):580-94.
40. Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*. avr 2013;61(2):e13-9.
41. Khalesi M, Jafari SA, Kiani M, Picarelli A, Borghini R, Sadeghi R, et al. In Vitro Gluten Challenge Test for Celiac Disease Diagnosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(2):276-83.
42. Association CC. Test de provocation au gluten - Association canadienne de la maladie cœliaque [Internet]. Celiac Canada. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.celiac.ca/fr/test-de-provocation-au-gluten/>
43. FMC-HGE [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Diagnostic et traitement de la maladie coeliaque : mise à jour des recommandations américaines (American college of gastroenterology). Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2024/diagnostic-et-traitement-de-la-maladie-coeliaque-mise-a-jour-des-recommandations-americaines-american-college-of-gastroenterology/>
44. Nemeč G, Ventura A, Stefano M, Di Leo G, Baldas V, Tommasini A, et al. Looking for celiac disease: diagnostic accuracy of two rapid commercial assays. *Am J Gastroenterol*. juill 2006;101(7):1597-600.
45. autotest GLUTEN® - test sérologique maladie cœliaque | AAZ [Internet]. 2023 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.aazlab.fr/autotest-gluten/>
46. Bruneau J, Cheminant M, Khater S, Canioni D, Sibon D, Trinquand A, et al. Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque et de ses complications. *Revue Francophone des Laboratoires*. janv 2018;2018(498):30-8.
47. Ayari M, Kchir H, Dhilel I, Raja T, Hatem C, Maamouri N. Profil clinique et évolutif de la maladie cœliaque : à propos de 80 cas. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2018;39:A147.
48. D. YM. Deux choses à savoir sur la maladie cœliaque. *Option/Bio*. oct 2014;25(514):10.
49. Bonaz B. Maladie cœliaque : quoi de neuf? *Médecine des Maladies Métaboliques*. nov 2023;17(7):549-57.
50. Inserm [Internet]. [cité 10 nov 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
51. Masson E. EM-Consulte. [cité 10 nov 2024]. Le microbiote buccal : bases fondamentales et applications en physiopathologie. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1340101/le-microbiote-buccal-bases-fondamentales-et-applic>
52. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Annals of Medicine*. 1 janv 2021;53(1):1797-805.
53. Catassi G, Lener E, Grattagliano MM, Motuz S, Zavarella MA, Bibbò S, et al. The role of microbiome in the development of gluten-related disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. sept 2024;101951.
54. Yu T, Hu S, Min F, Li J, Shen Y, Yuan J, et al. Wheat Amylase Trypsin Inhibitors Aggravate Intestinal Inflammation Associated with Celiac Disease Mediated by Gliadin in BALB/c Mice. *Foods*. 25 mai 2022;11(11):1559.

55. Drabińska N, Jarocka-Cyrta E, Markiewicz LH, Krupa-Kozak U. The Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Faecal Bacterial Counts and Microbiota-Associated Characteristics in Celiac Disease Children Following a Gluten-Free Diet: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 12 févr 2018;10(2):201.
56. Mangione RA, Patel PN. Caring for patients with celiac disease: The role of the pharmacist. *Journal of the American Pharmacists Association*. 1 sept 2008;48(5):e125-39.
57. Lizano-Díez I, Mariño EL, Modamio P. Gluten in pharmaceutical products: a scoping review. *Syst Rev*. déc 2021;10(1):218.
58. Patel DG, Krogh CME, Thompson WG. Gluten in pills: a hazard for patients with celiac disease.
59. FAQ [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/fr/au-quotidien/faq/>
60. HAS Diagnostic et prise en charge de la maladie coeliaque chez l'adulte. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/diagnostic_et_prise_en_charge_de_la_maladie_coeliaque_chez_l'enfant_et_l'adulte_-_note_de_cadrage.pdf
61. Remboursement des aliments sans gluten avec l'application du compte ameli : mode d'emploi [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-aliments-sans-gluten-ameli>
62. Fayet L, Guex E, Bouteloup C. Le régime sans gluten : les points pratiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. sept 2011;25(3):196-8.
63. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient souffrant d'une maladie cœliaque. *Actualités Pharmaceutiques*. juin 2017;56(567):55-8.
64. Logo [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/fr/au-quotidien/logo-epi-barre/>
65. DGCCRF. Enquête sur les produits sans gluten [Internet]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/documentation/Lettre_Cet_C/sans_gluten.pdf?v=1730114470
66. Córdoba-Wolff V. Approche socio-anthropologique des affections et évictions liées au gluten. *Médecine des Maladies Métaboliques*. nov 2023;17(7):542-8.
67. Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. juin 2015;29(3):503-21.
68. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *UEG Journal*. juin 2019;7(5):583-613.

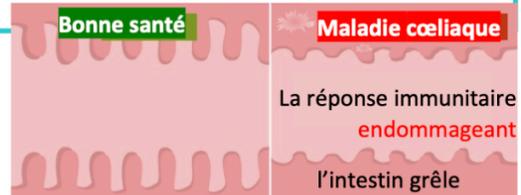
Annexes :

La maladie cœliaque



Qu'est ce que la maladie cœliaque ?

- Les personnes avec une maladie cœliaque montrent une réaction anormale au gluten.
- Cette réaction anormale endommage le tissu du corps, particulièrement au niveau de la muqueuse (garniture) de l'intestin grêle. Le corps produit des substances (**anticorps**) contre son propre tissu (**tissu-transglutaminase et endomysium**). Pour cette raison, la maladie cœliaque est considérée comme une **maladie auto-immune**.



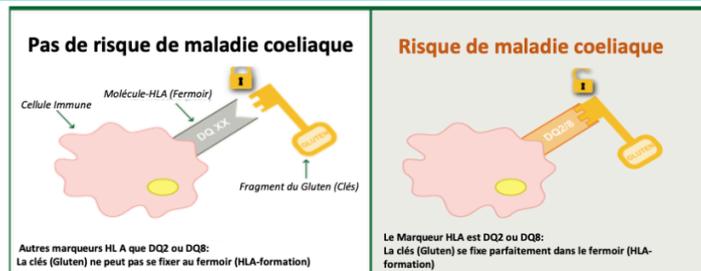
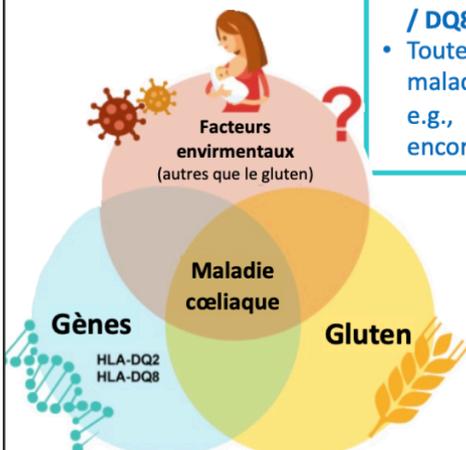
Comment la diagnostiquer ?

- Ces **anticorps anormaux** pourront être mesurés au niveau du sang et aider le diagnostic de la maladie cœliaque.
- Chez certains enfants, le **diagnostic** est fait par des **tests sanguins** seulement. Chez d'autres, des prélèvements tissulaires (**biopsies**) additionnels de l'intestin grêle sont nécessaires pour prouver les dommages au niveau de la muqueuse.
- La muqueuse guérit et les anticorps deviennent normaux lorsque la personne garde **un régime strict sans gluten**.

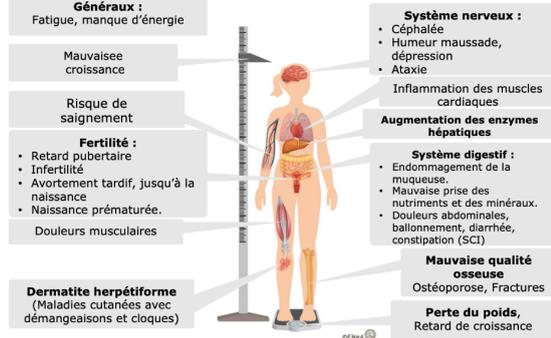


Qui est à risque de maladie cœliaque ?

- La réponse anormale survient seulement chez les personnes ayant **certains marqueurs sur leurs cellules immunitaires, appelés HLA DQ2 / DQ8**.
- Toutes les personnes ayant HLA DQ2 ou DQ8 ne développent pas la maladie cœliaque. D'autres facteurs que le gluten jouent aussi un rôle, e.g., notre environnement ou style de vie. Mais ces facteurs sont encore inconnus. Absence de prévention pour cette maladie.



Possible signes de la maladie cœliaque



- La maladie cœliaque débute assez souvent pendant les premières années de la vie. **Toutes** les personnes ayant la maladie cœliaque ne **manifestent pas de symptômes** ou de signes malgré une muqueuse endommagée. Les symptômes sont très variables, non spécifiques et peuvent être en dehors du tube digestif. Ils pourront se développer des années ou des décades après le début de la maladie.
- De ce fait, le **diagnostic de la maladie cœliaque n'est souvent pas posé**. Seulement les patients ayant des symptômes plus sévères sont diagnostiqués. ("le sommet de l'iceberg cœliaque").
- La maladie cœliaque se produit à peu près chez 1/100 personnes. **Les parents du premier degré** (fratrie, parents & enfants) sont **8 fois plus à risque** de développer la maladie. Donc ils doivent être testés. Le **test sanguin par les anticorps tissulaires-transglutaminase (TG ou TGA) pourrait détecter des cas avec et sans symptômes.**

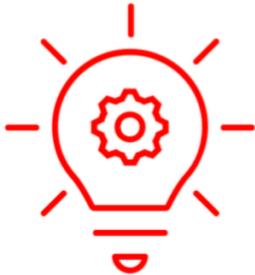


Les grains contenant du gluten et ses produits	Sans Gluten si frais & pas traité	Sans Gluten céréales et légumes	Traitement
<ul style="list-style-type: none"> • Blé • Orge • Seigle • Epautre • Variété d'Epautre • Petit Epautre • Boulgour • Triticale • Couscous • Avoine (si pas libellé comme sans gluten) 	<ul style="list-style-type: none"> • Viandes • Poissons • Œufs • Fruits • Légumes • Pomme de terre • Manioc • Tofu • Lait, crème • Fromage (sans ingrédients ajoutés) • Noix (naturelle, rôtie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Riz • Sorgho • Maïs/corn • Avoine (Si libellé sans gluten) • Millet • Chia • Sarrasin • Quinoa • Treff • Lentilles • Pois chiches 	<ul style="list-style-type: none"> • Le seul traitement efficace est le régime d'éviction strict sans gluten à vie (régime sans gluten) • Les nourritures emballées libellées avec le symbole de grain croisé ou « sans gluten » sont sûres. • Sous régime d'éviction, la muqueuse guérit, trois ans au plus tard. • Sous régime d'éviction strict sans gluten le prognostic est excellent et sans complication. • Avec des erreurs du régime, le corps se rappelle et répond; l'endommagement recommence de nouveau. • Garder le régime d'éviction n'est pas facile. Mais vous et votre famille allez « grandir avec ».

Les mesures les plus importantes à prendre lorsque vous êtes à la maison pour éviter le contact croisé avec le gluten

1. Garder les produits sans gluten dans des récipients fermés séparés avec une étiquette claire.
2. Utiliser des ustensiles de cuisine propres.
3. Les mains et les surfaces doivent être nettoyées avant de préparer les aliments sans gluten (l'eau suffit).
4. Toaster: partager pour les aliments avec et sans gluten est possible, mais il faut le garder sans miettes.
5. Pâtes: préparez les pâtes sans gluten dans un pot propre avec de l'eau fraîche. Egoutter d'abord les pâtes sans gluten, et secondairement les pâtes contenant du gluten si vous partagez la passoire.
6. Nourritures frites: les nourritures sans gluten doivent être frites tout d'abord, puis les nourritures contenant du gluten.





Obtenir de l'aide

- **Conseils diététiques** par un diététicien professionnel expérimenté dans le régime sans gluten.
- **Les organisations de soutien aux patients** ("Société cœliaque") fournissent un soutien et du matériel écrit.
- **Groupes de Pairs** pour enfants, adolescents, adultes et parents d'enfants affectés.
- **Psychologue**, au cas où votre enfant aurait besoin d'aide pour faire face au diagnostic ou au régime.
- **Docteurs** pour un suivi régulier pour contrôler la croissance et le développement et effectuer des tests sanguins d'anticorps tous les 6 mois jusqu'à normalisation. Par la suite, tous les 1 ou 2 ans. Plus tôt si des symptômes apparaissent.
- **Inform**er la famille, les amis, les enseignants de la maternelle et de l'école. Demander à aider votre enfant à suivre le régime.
- **Outil d'apprentissage électronique destiné aux patients et aux parents** : pour en savoir plus (disponible en anglais et 8 autres langues).

Points Importants

- **Conserver le rapport écrit** avec les résultats de votre enfant confirmant le diagnostic de la maladie cœliaque dans un endroit sûr avec les autres dossiers médicaux.
- **Voir un diététicien** : nom, numéro de Téléphone :
- **Prochain RDV avec le Docteur** : date, l'heure
- **Lien vers l'outil d'apprentissage en ligne**: www.celiacfacts.eu 
- **Contact avec l'organisation de soutien aux cœliaques**: nom, adresse, website



This version was translated from English. Thank you to Nicolas Kalach, Isabelle François and Kallirroi Kotilea.
ESPGHAN takes no responsibility for the accuracy of the translation of the original English version.



NOTICE D'UTILISATION

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

CONTENU DU KIT



ÉTAPE 1

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



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

ÉTAPE 2

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



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

ÉTAPE 2 (suite)

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

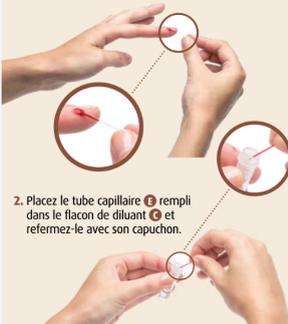


- Pressez le bout du doigt afin de former une grosse goutte de sang pour le prélèvement.



ÉTAPE 3

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



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

ÉTAPE 3 (suite)

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



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

ÉTAPE 3 (suite)

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



ÉTAPE 4

- Notez l'heure et attendez 5 minutes avant de lire le résultat.
- Appliquez le pansement (I).



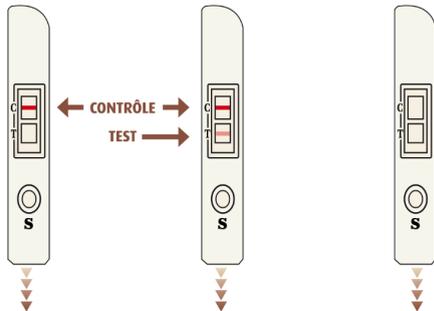
AAZ.AG.09.A (20190415) - Notice d'utilisation autotest GLUTEN®

ÉTAPE 5 : LECTURE DU RÉSULTAT DE L'AUTOTEST

UNE BANDE PRÉSENTE :
la bande contrôle.
La bande peut être claire ou foncée.

DEUX BANDES PRÉSENTES :
la bande contrôle et la bande test.
L'une des 2 bandes peut être plus claire ou plus foncée que l'autre.

PAS DE BANDE CONTRÔLE, NI DE BANDE TEST.



VOTRE AUTOTEST EST NÉGATIF

VOUS N'AVEZ PROBABLEMENT PAS LA MALADIE CŒLIAQUE

Le test indique qu'il n'y a pas d'anticorps anti-transglutaminase IgA* dans le sang examiné.

La suspicion de la maladie cœliaque peut pratiquement être éliminée.

Si les douleurs gastrointestinales persistent, consultez votre médecin.

VOTRE AUTOTEST EST POSITIF

VOUS AVEZ PROBABLEMENT LA MALADIE CŒLIAQUE

1. CONSULTEZ UN MÉDECIN dès que possible et informez-le que vous venez de faire l'autotest GLUTEN® et que votre résultat est positif.

2. Le résultat de votre autotest devra être confirmé par un test de confirmation en laboratoire.

3. Vous ne devez pas commencer de régime sans gluten avant que votre médecin ait reçu le résultat des tests de confirmation. C'est lui qui confirmera le diagnostic et prescrira le régime sans gluten.

VOTRE AUTOTEST N'EST PAS CONCLUANT OU INVALIDE

CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN

Deux cas de figures possibles :

1^{er} cas : vous présentez peut-être un déficit en IgA* totales**
Vous ne pouvez pas être dépisté par autotest GLUTEN®.

2^{ème} cas : il se peut que vous ayez fait une erreur de manipulation ou que le test n'ait pas fonctionné. Votre test est alors invalide.

*IgA : Immunoglobulines A

** L'incidence de la déficience en IgA totales dans la population générale est d'environ 0,5%. Cette déficience est dans la plupart des cas asymptomatique

Si votre autotest ne correspond à aucun des cas présentés ici, votre résultat est invalide.

Les autopiqueurs usagés peuvent être considérés par vos autorités locales comme des déchets médicaux. Afin de réduire le risque de blessure avec les dispositifs usagés, respectez les recommandations locales pour leur élimination. Adressez-vous à votre pharmacien. Plus d'informations sur www.autotest-sante.com

Pour toute question sur la maladie cœliaque, vous pouvez consulter le site de l'Association Française des Intolérants au Gluten sur afdiag.fr



PRINCIPE ET PERFORMANCES DU TEST

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune de l'intestin déclenchée par la consommation de gluten. Cette dernière se manifeste par différents symptômes : diarrhées, fatigue, douleurs abdominales, amaigrissement, anémie... En cas de doute sur vos symptômes, dépistez-vous et faites confirmer le diagnostic par votre médecin avant de commencer un régime sans gluten ou de modifier vos habitudes alimentaires.

autotest GLUTEN® est un autotest de dépistage de la maladie cœliaque mais le diagnostic définitif devra être porté, après test de confirmation, par un médecin.

En cas de maladie cœliaque, un anticorps spécifique est trouvé dans le sang du patient : l'anticorps anti-transglutaminase IgA. C'est ce marqueur qui est détecté et qui positive la ligne T.

Des faux négatifs (environ 2% des malades cœliaques) retrouvés aussi bien avec les tests de laboratoire usuels qu'avec les tests rapides de première génération sont dus à un déficit en IgA totales. C'est pour remédier à ce défaut qu'autotest GLUTEN® deuxième génération a été conçu. Ce déficit en IgA totales est mis en évidence par l'absence de bande contrôle C. Dans ce cas, votre médecin prescrira un dosage des IgG anti-transglutaminase en laboratoire.

L'ESFGMAN (Société Européenne Pédiatrique de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Nutrition) suggère que le dosage des IgA totales soit fait en première intention. Pendant un régime alimentaire sans gluten, le niveau d'auto-anticorps de la maladie cœliaque va diminuer et deviendra indétectable au plus tard 6 mois après le changement de régime. Par conséquent, vous aurez un résultat de test négatif si vous suivez un régime sans gluten.

Ainsi autotest GLUTEN® est un bon outil pour le contrôle de l'observance d'un régime sans gluten mis en place suivant les instructions d'un médecin chez les patients atteints de maladie cœliaque.

Étude de la sensibilité et de la spécificité du test*** : par rapport au test de laboratoire, la sensibilité est de 95,7% et la spécificité de 97,1%. La concordance de lecture des résultats des tests rapides a été de 100% entre deux investigateurs. Le test montre une valeur prédictive positive (VPP) de 100% chez les 44 patients positifs avec le test rapide ayant accepté de subir une biopsie intestinale. Ces patients présentaient tous des lésions de la muqueuse du duodénum typiques de la maladie cœliaque.

Fiabilité : l'étude de praticabilité de cet autotest par des personnes profanes a montré que plus de 98% des participants ayant manipulé cet autotest obtiennent un résultat interprétable.

*** Étude réalisée sur 150 échantillons de patients comparés avec un test de laboratoire (T. RAVIN et al. Alimentary pharmacology & Therapeutics)

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

Si les instructions d'utilisation ne sont pas suivies correctement, les résultats du test peuvent être faux.

Si un régime sans gluten est déjà en cours, le test peut être faussement négatif.

Un diagnostic définitif doit être fait seulement par un médecin, en conjonction avec les symptômes cliniques.

L'incidence du déficit en IgA totales est d'environ 2% chez les patients atteints de la maladie. Les patients ayant un déficit en IgA totales ne peuvent pas être diagnostiqués par autotest GLUTEN®.

Ne pas commencer un régime sans gluten sans consulter un médecin.

Ne pas utiliser le test après la date d'expiration.

Ne pas utiliser le test si la pochette en aluminium est abîmée.

Ne pas utiliser d'accessoires endommagés.

Lorsque la pochette en aluminium est ouverte, vous devez effectuer le test dans un délai de 20 minutes.

Le flacon de diluant contient 0,09 % d'azote de sodium. Éviter le contact avec la peau. Ne pas avaler!

Tous les constituants de ce test sont prévus seulement pour ce test. Ne pas réutiliser le test ou les accessoires.

Ne pas mélanger les contenus provenant de lots différents.

Garder autotest GLUTEN® hors de portée des enfants.

Des informations complémentaires et une vidéo de démonstration sont disponibles sur www.autotest-sante.com

Fabriqué par AAZ-LMB
43 rue de Bellevue - 92100 Boulogne-Billancourt - France



Légende des symboles : [A] lire attentivement la notice d'utilisation [B] ne pas réutiliser [C] dispositif médical de diagnostic in vitro [D] date de péremption

CE : marquage CE [E] à conserver entre +10 et +22°C

Attention Température de réfrigération : Conservez le produit de préférence à 0°C. Ne pas utiliser si le produit a été exposé à une température supérieure à 25°C pendant plus de 24 heures.



Sous licence Labovision Diagnostics. AAZ.AG.09.A (20190415) - Notice d'utilisation autotest GLUTEN®

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) N° 828/2014 DE LA COMMISSION**du 30 juillet 2014****relatif aux exigences applicables à la fourniture d'informations aux consommateurs concernant l'absence ou la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires ⁽¹⁾, et notamment son article 36, paragraphe 3, point d),

considérant ce qui suit:

- (1) Les personnes atteintes de la maladie cœliaque souffrent d'une intolérance permanente au gluten. Il est scientifiquement établi que le blé (c'est-à-dire toutes les espèces de *Triticum*, telles que le blé dur, l'épeautre ou le blé de Khorasan), le seigle et l'orge sont des céréales contenant du gluten. Le gluten qu'elles contiennent peut avoir des effets nocifs sur la santé des personnes souffrant d'une intolérance au gluten, et celles-ci doivent donc éviter de consommer cette substance.
- (2) Les informations relatives à l'absence ou à la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires visent à aider les personnes souffrant d'une intolérance au gluten à distinguer ce qui peut constituer pour elles un régime alimentaire varié et à choisir un tel régime lorsqu'elles s'alimentent tant chez elles qu'à l'extérieur de leur domicile.
- (3) Le règlement (CE) n° 41/2009 de la Commission ⁽²⁾ établit des règles harmonisées concernant les informations fournies aux consommateurs sur l'absence («sans gluten») ou la présence réduite de gluten («très faible teneur en gluten») dans les denrées alimentaires. Les dispositions de ce règlement sont fondées sur des données scientifiques et garantissent que les consommateurs ne sont pas induits en erreur ou déroutés par des informations divergentes sur l'absence ou la présence réduite de gluten dans les aliments.
- (4) Dans le contexte de la révision de la législation sur les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière, le règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil ⁽³⁾ abroge le règlement (CE) n° 41/2009 à compter du 20 juillet 2016. Il convient de veiller à ce que, après cette date, la fourniture d'informations relatives à l'absence ou à la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires continue de se fonder sur les données scientifiques pertinentes et que les informations fournies ne soient pas divergentes et donc susceptibles d'induire le consommateur en erreur ou de le dérouter, conformément aux exigences définies à l'article 36, paragraphe 2, du règlement (UE) n° 1169/2011. Il est donc nécessaire de maintenir dans l'Union des conditions uniformes, qui devraient se fonder sur le règlement (CE) n° 41/2009, pour l'application de ces exigences aux informations sur les aliments fournies par les exploitants du secteur alimentaire en ce qui concerne l'absence ou la présence réduite de gluten dans les aliments.
- (5) Certaines denrées alimentaires ont été spécialement produites, préparées et/ou traitées de manière que la teneur en gluten d'un ou de plusieurs ingrédients contenant du gluten soit réduite ou à ce que les ingrédients contenant du gluten soient remplacés par d'autres ingrédients qui en sont naturellement exempts. D'autres aliments sont fabriqués exclusivement à partir d'ingrédients qui sont naturellement exempts de gluten.
- (6) L'élimination du gluten des céréales qui en contiennent présente des difficultés techniques et des contraintes économiques considérables, et la fabrication d'aliments totalement exempts de gluten à partir de telles céréales est donc difficile. Par conséquent, de nombreux aliments présents sur le marché qui ont été spécifiquement traités pour que la teneur en gluten d'un ou de plusieurs de leurs ingrédients contenant du gluten soit réduite peuvent contenir de faibles quantités résiduelles de cette substance.

⁽¹⁾ JO L 304 du 22.11.2011, p. 18.

⁽²⁾ Règlement (CE) n° 41/2009 de la Commission du 20 janvier 2009 relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten (JO L 16 du 21.1.2009, p. 3).

⁽³⁾ Règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids et abrogeant la directive 92/52/CEE du Conseil, les directives 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE et 2006/141/CE de la Commission, la directive 2009/39/CE du Parlement européen et du Conseil et les règlements (CE) n° 41/2009 et (CE) n° 953/2009 de la Commission (JO L 181 du 29.6.2013, p. 35).

- (7) La plupart des personnes qui souffrent d'une intolérance au gluten peuvent inclure l'avoine dans leur régime alimentaire sans effets nocifs sur leur santé. La communauté scientifique mène des études et des recherches suivies sur cette question. L'une des principales préoccupations est toutefois la contamination éventuelle de l'avoine par du blé, du seigle ou de l'orge lors de la récolte, du transport, de l'entreposage ou du traitement. Dès lors, le risque de contamination par du gluten des produits contenant de l'avoine devrait être pris en considération dans les informations pertinentes que les exploitants du secteur alimentaire font figurer sur ces produits.
- (8) Certaines personnes souffrant d'une intolérance au gluten peuvent supporter de faibles quantités de cette substance, variables selon les individus, dans certaines limites. Afin de permettre aux consommateurs de trouver sur le marché une variété de denrées alimentaires adaptées à leurs besoins et à leur niveau de sensibilité, un choix de produits caractérisés par différentes teneurs réduites en gluten à l'intérieur desdites limites devrait être disponible. Il est toutefois important que les différents produits soient convenablement étiquetés afin d'en assurer une utilisation correcte par les personnes intolérantes au gluten, et que les États membres organisent des campagnes d'information à ce sujet.
- (9) Les denrées alimentaires spécialement produites, préparées et/ou traitées de manière que la teneur en gluten d'un ou de plusieurs ingrédients contenant du gluten soit réduite ou à ce que les ingrédients contenant du gluten soient remplacés par d'autres ingrédients qui en sont naturellement exempts devraient pouvoir porter une mention indiquant soit l'absence de gluten («sans gluten»), soit la présence réduite de gluten («très faible teneur en gluten»), dans le respect des dispositions prévues par le présent règlement. De même, l'aliment en question devrait pouvoir porter une mention informant les consommateurs qu'il a été spécialement conçu pour les personnes souffrant d'une intolérance au gluten.
- (10) En outre, une denrée alimentaire contenant des ingrédients qui sont naturellement exempts de gluten devrait pouvoir porter une mention indiquant l'absence de gluten, conformément aux dispositions visées dans le présent règlement et pour autant que les conditions générales prévues dans le règlement (UE) n° 1169/2011 concernant les pratiques loyales en matière d'information soient respectées. En particulier, les informations sur les denrées alimentaires ne doivent pas induire en erreur en suggérant que la denrée en question possède des caractéristiques particulières, alors que toutes les denrées alimentaires similaires possèdent ces mêmes caractéristiques.
- (11) La directive 2006/141/CE de la Commission ⁽¹⁾ interdit l'utilisation d'ingrédients contenant du gluten dans la fabrication des préparations pour nourrissons et des préparations de suite. Il convient donc d'interdire l'utilisation des mentions «très faible teneur en gluten» ou «sans gluten» sur l'étiquetage de ces produits, étant donné que selon le présent règlement, un tel étiquetage est utilisé pour indiquer des teneurs en gluten ne dépassant pas, respectivement, 100 mg/kg et 20 mg/kg.
- (12) Aux fins du présent règlement, il y a lieu de tenir dûment compte de la norme Codex pour les aliments diététiques ou de régime destinés aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten ⁽²⁾.
- (13) Les mesures prévues au présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

Objet et champ d'application

Le présent règlement s'applique à la fourniture d'informations aux consommateurs sur l'absence ou la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires.

⁽¹⁾ Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE (JO L 401 du 30.12.2006, p. 1).

⁽²⁾ CODEX STAN 118-1979.

*Article 2***Définitions**

Aux fins du présent règlement, on entend par:

- a) «gluten», une fraction protéique du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ou de leurs variétés croisées ainsi que des dérivés de ces céréales, auxquels certaines personnes sont intolérantes et qui sont insolubles dans l'eau et dans une solution de chlorure de sodium à 0,5 M;
- b) «blé», toutes les espèces de *Triticum*.

*Article 3***Informations aux consommateurs**

1. Lorsqu'il est fait usage de mentions pour informer les consommateurs de l'absence ou de la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires, ces informations sont uniquement les mentions figurant en annexe et elles sont utilisées conformément aux conditions définies dans l'annexe.

2. Les informations sur les denrées alimentaires visées au paragraphe 1 peuvent être accompagnées des mentions «Convient aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten» ou «Convient aux personnes atteintes de la maladie cœliaque».

3. Les informations sur les denrées alimentaires visées au paragraphe 1 peuvent être accompagnées des mentions «Spécialement formulé pour les personnes souffrant d'une intolérance au gluten» ou «Spécialement formulé pour les personnes atteintes de la maladie cœliaque» si la denrée alimentaire est spécialement produite, préparée et/ou traitée de manière:

- a) à ce que la teneur en gluten d'un ou de plusieurs ingrédients contenant du gluten soit réduite; ou
- b) à ce que les ingrédients contenant du gluten soient remplacés par d'autres ingrédients qui en sont naturellement exempts.

*Article 4***Préparations pour nourrissons et préparations de suite**

La fourniture d'informations sur l'absence ou la présence réduite de gluten dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite au sens de la directive 2006/141/CE est interdite.

*Article 5***Entrée en vigueur et application**

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il s'applique à compter du 20 juillet 2016.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 30 juillet 2014.

Par la Commission
Le président
José Manuel BARROSO

ANNEXE

Mentions autorisées concernant l'absence ou la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires et conditions y afférentes**A. Conditions générales**

SANS GLUTEN

La mention «sans gluten» ne peut être apposée que si l'aliment vendu au consommateur final ne contient pas plus de 20 mg/kg de gluten.

TRÈS FAIBLE TENEUR EN GLUTEN

La mention «très faible teneur en gluten» ne peut être apposée que si l'aliment, constitué d'un ou de plusieurs ingrédients fabriqués à partir de blé, de seigle, d'orge, d'avoine ou de leurs variétés croisées et spécialement traités pour offrir une teneur réduite en gluten, ou contenant de tels ingrédients, possède une teneur en gluten qui ne dépasse pas 100 mg/kg dans l'aliment vendu au consommateur final.

B. Exigences supplémentaires pour les aliments contenant de l'avoine

L'avoine contenue dans les denrées alimentaires présentées comme sans gluten ou comme possédant une très faible teneur en gluten doit avoir été spécialement produite, préparée et/ou traitée de façon à éviter une contamination par du blé, du seigle, de l'orge ou leurs variétés croisées, et sa teneur en gluten ne peut dépasser 20 mg/kg.

Enquête sur les produits sans gluten

Le gluten est un ensemble de protéines présentes dans certaines céréales (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut ou leurs souches hybridées) ainsi que dans les produits à base de ces céréales. Le régime sans gluten strict est le seul traitement connu à ce jour pour les personnes touchées par la maladie cœliaque. Le respect par les professionnels des exigences associées à l'utilisation des mentions « sans gluten » ou « faible teneur en gluten » est donc essentiel. La DGCCRF a mené une enquête pour vérifier l'absence de gluten dans ces produits, la bonne utilisation des mentions s'en prévalant mais aussi un certain nombre de sujets connexes (gestion des allergènes de manière générale dont la maîtrise des contaminations croisées, l'hygiène, la valorisation des produits ne contenant pas de blé...). 10 % des prélèvements effectués par la DGCCRF et analysés en laboratoire se sont révélés non conformes.



Adobe stock

Compte tenu des traditions culinaires françaises, on estime qu'environ 70% des produits agroalimentaires « classiques » contiennent du gluten. Dans ce contexte, le marché des produits sans gluten connaît une croissance constante de l'ordre de 20 % depuis cinq ans. Il toucherait près de 12 millions de consommateurs réguliers en France.

Plusieurs facteurs expliquent cette évolution :

- les malades cœliaques sont de plus en plus nombreux (ou de mieux en mieux dépistés) ;
- une partie de la population indique se sentir mieux en limitant sa consommation de gluten (la question d'une « sensibilité au gluten » distincte de la maladie cœliaque se pose au plan médical) ;
- l'exclusion du gluten (et d'autres aliments) est une recommandation faite aux patients souffrant de maladies auto-immunes afin d'en limiter les symptômes ;
- la réglementation tient davantage compte des consommateurs allergiques et élargit les informations obligatoires en matière d'allergènes, or le gluten est l'un des allergènes les plus fréquents dans notre cuisine ;
- les effets positifs du régime sans gluten allégués par certaines stars (sportifs de haut niveau, acteurs ou influenceurs dont certains sont cœliaques) ont généré un certain engouement auprès du grand public et entraîné un effet de mode de l'exclusion totale ou partielle du gluten.

La maladie cœliaque (prononcer « séliaque »)

est une maladie auto-immune due à une intolérance permanente au gluten. Elle provoque une atrophie villositaire (destruction de la muqueuse de l'intestin grêle), entraînant une mauvaise absorption des nutriments (fer, calcium, acide folique...) Pour le malade les symptômes sont divers (troubles gastro-intestinaux, fatigue prolongée, une anémie par carence en fer...) En l'absence de régime sans gluten, les conséquences médicales peuvent être très graves.

La nécessité des contrôles de la DGCCRF

La seule méthode permettant aux malades cœliaques de préserver leur santé est l'éviction du gluten de leur alimentation. Par conséquent, la véracité des mentions « sans gluten » ou « à très faible teneur en gluten » est fondamentale pour cette population. Les produits « sans gluten » doivent contenir au maximum 20 ppm de gluten, les produits « à très faible teneur en gluten », 100 ppm (cf. encadré).

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

coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits

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

EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE

Informations 2003

Voie

Orale

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

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : Coupey

Prénom : Candice

Titre de la thèse : La maladie coeliaque chez l'adulte : État des lieux des connaissances et prise en charge à l'officine

Mots-clés : Maladie coeliaque ; Maladie auto-immune

Résumé :

La maladie coeliaque est une pathologie inflammatoire et auto-immune complexe. Elle peut passer inaperçue comme s'exprimer bruyamment. Elle se situe à la fois avec les maladies à mécanisme auto-immun et avec les maladies digestives. La liaison avec l'alimentation et le microbiote est indissociable. Sujet d'actualité, la presse a longtemps critiqué le régime sans gluten ce qui a engendré une incompréhension de son intérêt. Aujourd'hui nous savons que sans lui, la maladie continue d'évoluer engendrant de nombreuses complications. Les connaissances ne cessent de progresser et des pistes de nouvelles thérapeutiques sont en cours de développement.

Membres du jury :

Président : Monsieur Foligné Benoît, Professeur de Bactériologie Virologie à la faculté de Pharmacie de Lille (PU)

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Hermann Emmanuel, Maître de conférences en immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille (MCU)

Assesseurs et Membres Extérieurs :

- Rogel Anne, Maître de conférences en immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille
- Syssau Catherine, Docteur en Pharmacie
- Baillieux Marie, Docteur en Pharmacie