UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2016** **THESE 2016 / TOU3 / 2100**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Sébastien Martenne-Duplan

Maladie cœliaque

et

troubles fonctionnels intestinaux :

physiopathologie et nouveaux espoirs thérapeutiques

Le 8 novembre 2016

Directeur de thèse : Hélène Authier

JURY

Présidente : Docteur Agnès COSTE
1er assesseur : Docteur Hélène AUTHIER
2ème assesseur : Monique DELON, Docteur en pharmacie

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1er octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUAJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAEVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique

Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1er novembre 2015

Remerciements

Au jury :

Docteur Hélène Authier, merci beaucoup d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour votre disponibilité et pour le temps que vous m'avez consacré durant ces longs mois. Votre collaboration a été très précieuse.

Docteur Agnès Coste, merci de présider mon jury de thèse. Vos conseils lors de l'élaboration de mon sujet de thèse, en collaboration avec Hélène Authier, ont été très précieux (moi qui allais partir sur une demi-douzaine de pathologies en même temps…j'ai eu largement de quoi faire avec deux !). Merci également pour les connaissances que vous avez pu nous apporter tout au long de notre scolarité.

Monique, merci pour tout. Jury ? Collègue ? Mentor ? Ami ? Tu es un peu tout à la fois. Merci pour ta bonne humeur et ta pédagogie, j'ai grandement appris/ris à tes côtés et je t'en suis très reconnaissant. J'espère que tu auras apprécié cette thèse. Je te souhaite le meilleur pour la suite, aussi bien au niveau professionnel que personnel.

A ma chérie :

Doudou, je ne sais pas trop quoi dire ici. Tu es tellement de choses pour moi. Merci pour absolument tout. Merci pour ton soutien, tes encouragements (bien que le terme « coups de pression » serait plus approprié :p), ton amour et j'en passe. Maintenant on est tous les deux grands, alors grandissons ensemble et soyons heureux ☺.

A ma famille :

Papa et maman, je ne pourrais jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour moi (et Shaneze). Vous nous avez fait vivre des moments inoubliables. Vous m'avez toujours mis dans les meilleures conditions possibles pour atteindre mes objectifs sans que je n'ai rien à demander, ce qui a énormément contribué à ma réussite. Alors cette thèse, c'est un peu la vôtre aussi. Depuis que Shaneze a passé la sienne, la question la plus récurrente était « et toi c'est quand ? » et bah c'est maintenant ! A partir d'aujourd'hui c'est la vraie vie active (avec un petit détour en Nouvelle-Calédonie quand même), je pense que je vais avoir besoin de quelques conseils alors restez dans le coin. Merci infiniment.

Mon frère et ma sœur, merci d'être nés. Et désolé Anto que maman t'ait forcé à aller à la thèse de Sha, j'y suis pour rien, et Shaneze non plus, promis !

Mes grands-parents, je vous dédie cette thèse, merci à vous d'avoir été présents depuis mon plus jeune âge.

Babo, Papet, Mamette vous serez pour toujours dans mon cœur.

Mamo, merci pour ton soutien et tes encouragements. Quand tu liras ça, je t'aurais normalement fait la surprise de venir te voir en Corse (si on a réussi à garder la surprise jusqu'au bout) ! Alors à bientôt, même si tu ne le sais pas encore!

A ma belle famille,

Didine, Anissa, Nora et Nedjma : merci de m'avoir accepté si facilement dans votre famille. On a passé de supers moments ensemble et ce n'est pas fini ! Vos encouragements et votre soutien ont été très importants pour moi. Merci pour toutes les framboises, et tartes aux citrons mais j'aime bien aussi les truffes et le caviar (hein Anissa ? :p) !

A mes amis,

François, merci pour ta débilité constante depuis maintenant bientôt 15 ans (et ça va pas en s'améliorant). On en a fait des bêtises depuis tout ce temps. Merci d'être toujours là. Ne change surtout pas d'un poil.

Mes amis d'enfance, Seb, Lucille, Lola, Camal, Eugène, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, garder le contact avec moi n'est pas chose aisée, mais comme on dit, « loin des yeux près du cœur ».

Mes amis de fac, Adri, Diana, Clèm, Dan, Robin, Hugo et tellement d'autres. Merci pour tout ce qu'on a vécu ensemble. Le soutien mutuel lors des révisions/exams, mais surtout les soirées et autres bons moments seront à jamais gravés dans ma mémoire.

Aux B-H, particulièrement Nep, Lae et Nary pour tous ces moments passés ensemble, mine de rien ça en fait des souvenirs, et ce n'est pas fini !

A la pharmacie Paillasse-Carrier,

Mireille Carrier, merci infiniment pour la confiance que vous m'avez accordée. Vous m'avez appris le métier de pharmacien avec une pédagogie incroyable. Vous êtes responsable de ma réussite en tant que pharmacien et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Je ferais de mon mieux pour être digne de tous les enseignements que vous m'avez apportés. Je vous souhaite le meilleur pour votre récente retraite.

Jean-Gabriel, merci également pour ta confiance, ta disponibilité et tes conseils. Bon courage dans ta vie professionnelle et personnelle qui se promet d'être bien remplie !

Cécile, tu as été un soutien énorme à la pharmacie et toujours disponible, tu m'as appris énormément. Tu m'as également appris que râler était un art de vivre à part entière (je paris que t'as râlé quand tu as lu :D). Plus sérieusement, merci beaucoup, tu m'as apporté bien plus que te ne le penses durant mes multiples séjours à la pharmacie.

Toute l'équipe officinale, Véro, Mari-No, Edith, Olivier, merci à vous pour votre disponibilité et votre bonne humeur. J'ai grandement apprécié travailler à vos côtés. Je vous souhaite à tous le meilleur pour la suite.

Table des matières

Index des abréviations 13

Index des figures 15

Index des tableaux 17

Index des annexes 18

PARTIE 1 : LA MALADIE COELIAQUE 19

Introduction 20

I) Epidémiologie 22

II) Physiopathologie 24

1) Facteurs génétiques : 24

- Les gènes HLA DQ2 et HLA DQ8 : 24
- Autres facteurs génétiques : 28

2) Facteurs environnementaux : 29

- Le gluten : 29
- Le microbiote intestinal : 34
- Âge d'introduction du gluten : 37
- Agents pathogènes : 37
- Allaitement : 38
- Antibiotiques 38

III) Manifestations cliniques : 38

1) Symptômes 38

2) Les lésions intestinales : 40

3) Principales complications : 45

IV) Démarche diagnostic : 49

1) Diagnostic sérologique : 50

2) Diagnostic histologique : 51

V) Prise en charge de la maladie cœliaque : 53

1) Bilan clinique et biologique 54
2) Régime sans gluten 54
- Maladie cœliaque et médicaments : 60
- Remboursement des produits sans gluten 61
3) Traitement des complications 63
- Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose 63
- Traitement de la dermatite herpétiforme 64
- Traitement de la sprue réfractaire 65
- Traitements complémentaires 65
4) Nouveaux espoirs thérapeutiques 66
- Modification alimentaire : 67
- Digestion du gluten en intra-intestinal 68
- Intégrité des jonctions serrées de l'intestin : 69
- Inhibition de la TG2 70
- Inhibiteur de HLA-DQ2 et DQ8 71
- Induction d'une tolérance au gluten 71
- Ciblage de molécules impliquées dans la réponse immunitaire 72
- Corticostéroïdes 73
PARTIE 2 : TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX 75
Introduction 76
I) Epidémiologie 77
II) Physiopathologie/symptomatologie : 77
1) L'hypersensibilité viscérale : 78
- La sensibilisation des neurones afférents : 79
- Microbiote et infection : 80
- Activation immunitaire de l'épithélium intestinal : 82

- Mastocytes : 83
- Rôle de la sérotonine : 83
- Perméabilité intestinale : 84

2) Troubles de la motricité intestinale : 84

3) Facteurs psychologiques : 86

III) Diagnostic : 87

- Critère de Rome IV (Mai 2016): 87
- Examens complémentaires 90

IV) Prise en charge et traitement : 91

1) Prise en charge du patient 92

Régime alimentaire 92

Prise en charge psychologique 94

2) Traitements médicamenteux 94

Anti-spasmodiques 95

Médicaments agissant sur le transit 95

Médicaments agissant sur la sensibilité viscérale 97

Médicament agissants sur la flore 98

Pansements gastro-intestinaux 98

V) Nouveaux espoirs thérapeutiques : 100

- Antagonistes du 5HT3 100
- Agoniste du 5HT4 100
- Inhibiteur de la synthèse de sérotonine intestinale 101
- Antagoniste des Neurokinines 101
- Modulation des acides biliaires 102
- Sécrétagogues coliques : Linaclotide 103
- Antalgiques viscéraux 103
- Anti-inflammatoires 104

Conclusion 106

Références 109

Index des abréviations

AFDIAG : Association française des intolérants au gluten

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ALD : Affection longue durée

CCR9 : C-C-chemokine receptor type 9

CD : Cluster of differentiation

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

CRH : Corticotrophin releasing hormon

CRP : C-reactive protein

CTLA : Cytotoxic T-lymphocyte antigen

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay (en anglais) = Dosaged'immunoadsorption par enzyme liée.

FODMAP : Fermentable by colonic bacteria oligosaccharide, disaccharides, monosaccharides and polyols

HLA : Human leukocyte antigen

IBAT : Ileal bile acid transporter

IBS : Irritable bowel syndrom

IFN : Interféron

IgA : Immunoglobuline A

IL : Interleukine

IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

LIE : Lymphocyte intra-épithélial

L B : Lymphocyte B

LPPR : Liste des produits et prestations remboursables

L T : Lymphocyte T

MIC : MHC class I-related

MICI : Maladie inflammatoire chronique intestinale

MMP : métalloprotéase

mTG : Transglutaminase microbienne

NFS : Numération formule sanguine

NGF : Nerve growth factor

NKR : Natural killer receptor

PEP : Propyl endopeptidase

RSG : Régime sans gluten

SIBO : Small intestinal bacteria overgrowth

SII : Syndrome de l'intestin irritable

SNC : Système nerveux central

TFI : Troubles fonctionnels intestinaux

TNF : Tumor necrosis factor

TSH : Thyréostimuline

tTG2 : Transglutaminase 2 tissulaire

Index des figures

Figure 1 : Schéma de « l'iceberg » pour les différentes formes de maladie cœliaque

Figure 2 : Carte mondiale de la prévalence de la maladie cœliaque

Figure 3 : Localisation des gènes HLA-DQ

Figure 4 : Structure de la molécule de CMH II codée par les gènes HLA-DQ

Figure 5 : Différentes isoformes des gènes HLA-DQ2

Figure 6 : Risque de développer la maladie cœliaque en fonction du génotype HLA-DQ2

Figure 7 : Différentes isoformes des gènes HLA-DQ8.

Figure 8 : Enrichissement de gènes non-HLA associé à la maladie cœliaque.

Figure 9 : Céréales toxiques chez les patients cœliaques.

Figure 10 : Déamidation des résidus de glutamine de la gliadine par la tTG2

Figure 11 : Principaux peptides du blé stimulant d'immunité adaptative

Figure 12 : Voie d'activation de la sécrétion d'anticorps spécifiques par les lymphocytes B

Figure 13 : Différentes voies de toxicité de la gliadine.

Figure 14 : Composition du microbiote intestinal

Figure 15 : Stratification de la paroi intestinale

Figure 16 : Intestin grêle et organes voisins

Figure 17 : Schéma des différentes parties du gros intestin

Figure 18 : Les différents stades d'atrophie villositaire selon la classification de Marsh

Figure 19 : Schéma du diagnostic de la maladie cœliaque

Figure 20 : Logo des produits sans gluten de l'AFDIAG

Figure 21 : Guide pour lire les étiquettes de l'AFDIAG

Figure 22 : Recommandation de l'AFSSAPS concernant les médicaments contenant de l'amidon de blé.

Figure 23 : Pathogénèse de la maladie cœliaque et potentielles futures cibles thérapeutiques.

Figure 24 : Les trois différents sous-groupes symptomatologiques des TFI

Figure 25 : Etude du seuil de perception de la douleur viscérale (ronds = témoins ; triangles = patients)

Figure 26 : distribution de la flore intestinale chez les témoins sains et les patients atteints de SIBO.

Figure 27 : symptomatologies des TFI

Figure 28 : échelle de bristol

Figure 29 : Arbre décisionnel de prise en charge des TFI.

Index des tableaux

Tableau 1 : principaux symptômes de la maladie cœliaque

Tableau 2 : Principales maladies associées à la maladie cœliaque

Tableau 3 : Descriptions des différentes formes de la maladie cœliaque

Tableau 4 : Grains autorisés et interdits dans la maladie cœliaque

Tableau 5 : Critères de gravité des pathologies digestives

Tableau 6 : Liste des aliments pourvoyeurs en FODMAP

Index des annexes

Annexe 1 : Prise en charge et suivi à la suite de diagnostic de maladie cœliaque

Annexe 2 : Tableau de l'AFDIAG des aliments autorisés, à vérifier et à exclure

Annexe 3 : Recommandation de l'AFSSAPS concernant les médicaments contenant de l'amidon de blé.

PARTIE 1 : LA MALADIE COELIAQUE

Introduction

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune provoquée par l'ingestion de gluten chez les personnes atteintes conduisant à une réaction immunitaire au niveau de l'intestin. Après avoir longtemps été considérée comme une maladie infantile, l'amélioration des techniques d'imagerie et de biologie moléculaire ont permis une grande avancée dans la compréhension de la pathologie en mettant en évidence un facteur génétique important : le génotype HLA-DQ2/DQ8, ainsi que des auto-anticorps spécifiques permettant un diagnostic précis[1]. Ceci a alors montré qu'il existait un grand nombre de patients atteints de formes atypiques ou latentes chez des individus de tous âges, ce qui a totalement changé notre vision de la maladie. Bien que les molécules codées par les gènes HLA-DQ2 et DQ8 aient un rôle important dans le développement de la maladie, ils ne sont pas suffisants à eux seuls, laissant penser qu'il y a d'autres facteurs génétiques et environnementaux qui entrent en jeu[1].

La forme latente sans prise en charge spécifique peut finalement évoluer vers une forme active de la pathologie. Le diagnostic précoce au stade de la forme latente grâce aux techniques de diagnostic, auxquelles nous consacrerons une partie de cette thèse, permettra l'instauration rapide d'un régime sans gluten (RSG) et évitera l'évolution vers la forme active de la maladie ce qui est très important pour le pronostic. En effet, les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses et peuvent être graves si la maladie n'est pas prise en charge.

Le régime sans gluten strict est actuellement le seul traitement efficace connu à ce jour. Cependant il est extrêmement contraignant pour les patients et est, par conséquent, très difficile à suivre rigoureusement. Afin d'aider les patients, il existe des associations de malades, notamment l'association française des intolérants au gluten (AFDIAG), qui proposent de nombreux services et conseils. Une meilleure compréhension de la pathologie nous permet actuellement d'envisager des traitements alternatifs dont certains sont en développement et semblent prometteurs, laissant apparaître une excellente perspective pour l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Dans cette thèse, nous ferons dans un premier temps une approche descriptive de la maladie (épidémiologie, physiopathologie, symptômes), dans un deuxième temps nous aborderons les techniques de diagnostic et pour finir nous nous pencherons sur la prise en charge de la maladie avec le RSG et les nouvelles avancées thérapeutiques.

I) Epidémiologie

La fréquence de la maladie cœliaque est très difficile à évaluer en raison de son fort taux de forme silencieuse et de sa symptomatologie qui peut être très différente d'un individu à l'autre (figure 1). En effet, ces formes ne sont pas facilement diagnosticables et il est estimé que, pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiqué, il existerait entre 3 à 7 cas non diagnostiqués[2].

Figure 1 : Schéma de « l'iceberg » pour les différentes formes de maladie cœliaque [3]

Il est néanmoins possible d'établir une prévalence pour la maladie cœliaque qui se situe entre 0,2 et 3% dans la population générale en Europe et peut varier en fonction de différents facteurs :

- Des origines ethniques : maladie plus fréquente chez l'individu caucasien et quasiment inexistante en Asie du Sud-Est et en Afrique noire.
- Du sexe : maladie 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme.

- De pathologies sous-jacentes : prévalence de 3 à 6% chez les sujets diabétiques de type 1, 3 à 15% chez les patients présentant une anémie ferriprive…
- De prédispositions génétiques : prévalence de 10 à 20 % chez les apparentés au premier degré d'un malade cœliaque, 70% chez les jumeaux homozygotes

En France, la prévalence est estimée entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, sachant qu'une grande partie des patients cœliaques développent des formes atypiques et ne sont pas diagnostiqués[4].

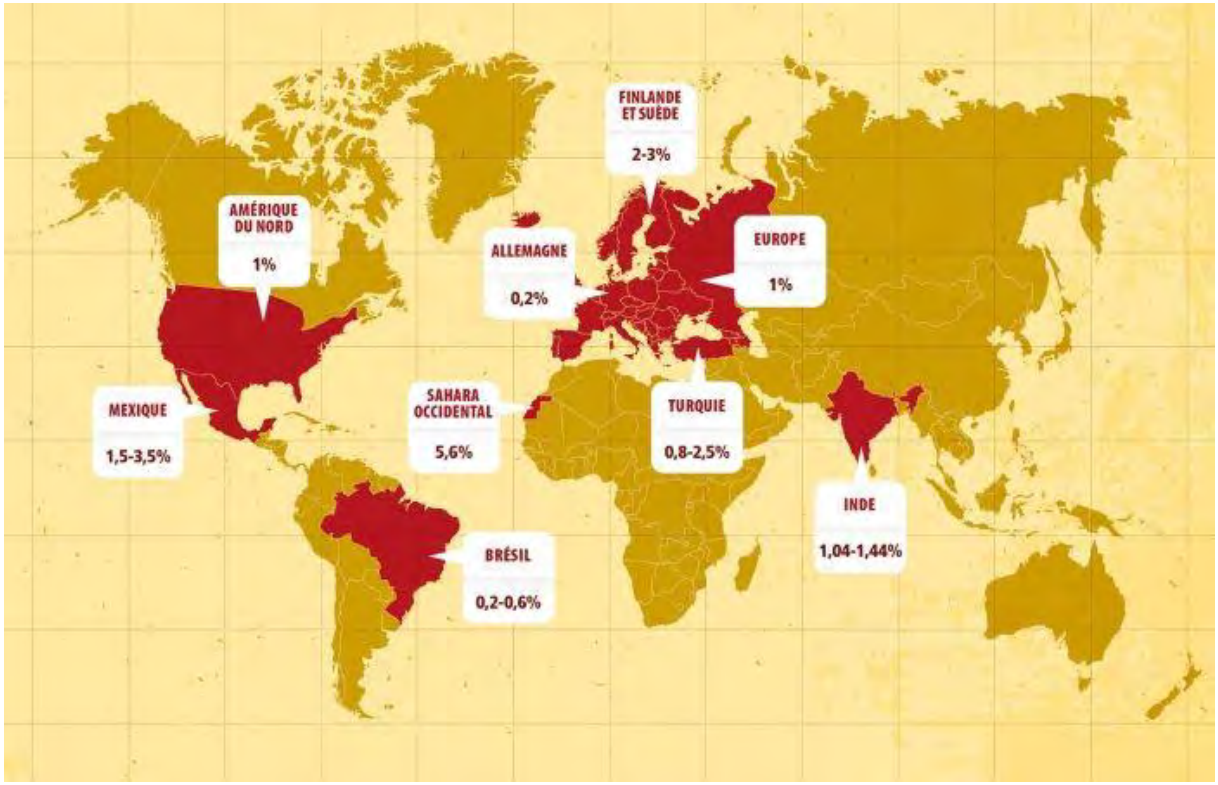


Figure 2 : Carte mondiale de la prévalence de la maladie cœliaque [5]

La figure 2 montre qu'il existe une différence significative de la prévalence en fonction de certaines zones géographiques (Sahara occidental/Allemagne). Cette différence s'explique par une prédisposition génétique plus importante dans les pays les plus atteints ainsi que par certains facteurs environnementaux comme l'âge d'introduction, plus ou moins tardif du gluten chez l'enfant.

L'incidence de la maladie cœliaque a énormément augmenté ces dernières décennies passant de 2-3 à 9-13 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en France en Europe. Cette augmentation s'explique principalement par l'amélioration des méthodes diagnostiques avec les tests sérologiques qui permettent de déceler les formes atypiques et silencieuses de la maladie qui étaient jusque-là indétectables.

II) Physiopathologie

La maladie cœliaque est une pathologie inflammatoire de l'intestin provoquée par l'ingestion de gluten chez les sujets atteints. L'apparition et le développement de la maladie résultent de l'association de facteurs génétiques et environnementaux.

1) Facteurs génétiques :

La responsabilité de facteurs génétiques dans la maladie cœliaque est mise en évidence grâce à la fréquence de la maladie chez les individus apparentés au premier degré (10%) ou encore chez les jumeaux homozygotes (70%) comparés aux jumeaux dizygotes (10-30%)[6] [7]. Le principal facteur génétique mis en cause est la présence d'une molécule du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 2 (CMH, ou HLA pour Human Leucocyte Antigen). Cette molécule particulière est codée par les gènes HLA.

- **Les gènes HLA DQ2 et HLA DQ8 :**

Ces gènes situés sur le chromosome 6 (figure 3) codent pour une molécule extracellulaire du CMH de classe II présente au niveau des **cellules présentatrices d'antigène (CPA).** Ces CPA ont pour rôle principal la présentation des antigènes au niveau extracellulaire aux cellules immunitaires, déclenchant ainsi la réponse

immunitaire adaptée à l'antigène présenté. Dans la maladie coeliaque, les molécules HLADQ2 ou HLADQ8 vont présenter les peptides de gliadine présents lors de l'ingestion de gluten et ainsi engendrer une réponse immunitaire inflammatoire au niveau intestinal.[8]

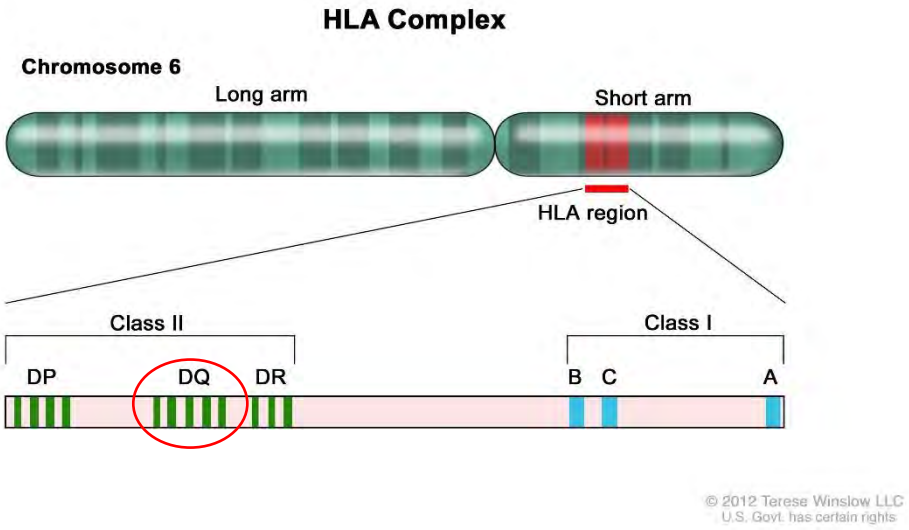


Figure 3 : Localisation des gènes HLA-DQ [9]

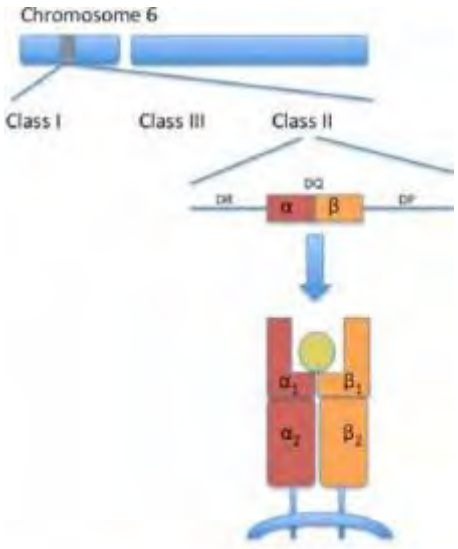


Figure 4 : Structure de la molécule de CMH II codée par les gènes HLA-DQ [1]

La molécule HLA-DQ2 est constituée d'un hétérodimère composé de 2 chaînes alpha (α1 et α2) et de 2 chaînes béta (β1 et β2) où les chaînes alphas sont codées par les gènes HLA-DQA1 et les chaînes bétas sont codées par les gènes HLA-DQB1 (figure 4).

La nature de ces chaînes alpha et béta, notamment le nombre, le type, et la configuration des allèles DQA1 et DQB1 pourra être différente entre chaque individu et permettra de déterminer un risque de maladie plus ou moins élevé.

La molécule peut également se présenter sous différents haplotypes (figure 5) en fonction de son codage en « cis » (les 2 allèles sont sur le même chromosome) ou en « trans » (les 2 allèles sont sur 2 chromosomes différents).

En fonction des allèles codant pour la molécule HLA-DQ2, le prognostic de la maladie peut être différent[10].

Figure 5 : Différentes isoformes des gènes HLA-DQ2 [1]

Il a été établi que les personnes homozygotes pour le gène DQB1*02 étaient ceux pour qui le risque de développer la maladie était le plus élevé. Il est estimé que 2% de la population générale présente une homozygotie pour DQB1*02 alors qu'il représente 25% des patients atteints de maladie coeliaque. De cette homozygotie résulte une réponse des lymphocytes T Helper CD4 plus forte ainsi qu'un âge de début de la maladie plus jeune et un risque de complication plus élevé. Cette homozygotie n'est donc pas la forme majoritaire pour la maladie coeliaque mais elle est la plus agressive.

La forme majoritaire (50%) est l'hétérozygotie pour le gène DQB1*2/DQA1*5. Il existe également d'autres isoformes minoritaires de HLA-DQ2 associées à un risque plus ou moins élevé de développement de la maladie.

Le risque de développer la maladie va donc dépendre de l'isoforme de la molécule HLA-DQ2 (HLADQ2.5, HLADQ2.2) mais également de la quantité de molécules exprimées (figure 6)[11].

Génotype HLA-DQ2	Gènes		Risque de développer la MC
	DQA1	DQB1	
DR3/3-DQ2/2	0501 0501	0201 0201	Élevé
DR3/7-DQ2/2	0501 0201	0201 0202	Élevé
DR5/7-DQ7/2	0505 0201	0301 0202	Moyen
DR3/X-DQ2/X	0501	0201	Moyen
DR7/X-DQ2/X	0201	0202	Nul

Figure 6 : Risque de développer la maladie cœliaque en fonction du génotype HLA-DQ2 [12]

90 à 95% des malades sont porteurs des gènes DQA1*05 et DQB1*02 codant pour les molécules HLA-DQ2. Pour les 5 à 10% restant, ils sont majoritairement porteurs de gènes codant pour la molécule HLA-DQ8 qui possède des propriétés structurales très proches de HLA-DQ2 et peut également posséder différentes isoformes.

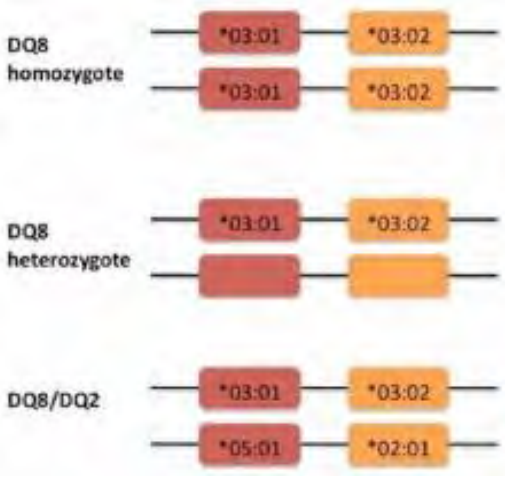


Figure 7 : Différentes isoformes des gènes HLA-DQ8 [1]

Le développement de la maladie chez les personnes ne présentant ni d'allèle codant pour la molécule HLA-DQ2 ni pour DQ8 est extrêmement rare (0,16 à 0,9%)[1].

- **Autres facteurs génétiques :**

Bien que le gène HLA soit le facteur génétique le mieux identifié et le mieux compris de nos jours, il n'est pas seul responsable du développement de la maladie cœliaque. En effet, une multitude de gènes ont été identifiés comme pouvant jouer un rôle dans l'apparition de la maladie (figure 8) [1] [13].

- Gène CTLA4 : code pour un récepteur présent à la surface des lymphocytes T qui agit comme régulateur négatif de la réponse immunitaire.[14]
- Gène MICA et MICB (MHC class I-related): molécules de réponse au stress associées au CMH de classe I responsables de l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) au niveau gastro-intestinal.[15]
- TNF/interféron gamma/métalloprotéases : ces molécules impliquées dans la réponse immunitaire adaptative et le remodelage de la muqueuse intestinale voient leur fonctionnement dérégulés dans la maladie cœliaque avec une augmentation de la liaison du TNFα a ses récepteurs, une augmentation de la production d'interféron, et une augmentation de l'activité des métalloprotéases [16].
- IL-15 : Cette interleukine est sécrétée par les cellules épithéliales, en réponse à l'ingestion de gluten chez les patients cœliaques. Cette cytokine joue un rôle clé dans l'apparition des symptômes de la maladie cœliaque en permettant l'activation des LIE cytotoxiques, notamment CD8+, et sera en grande partie responsable de la dégradation de l'épithélium intestinal observé dans la maladie cœliaque. Elle est également responsable de la potentialisation de la fonction de présentation des antigènes par les CPAs[17] [18].

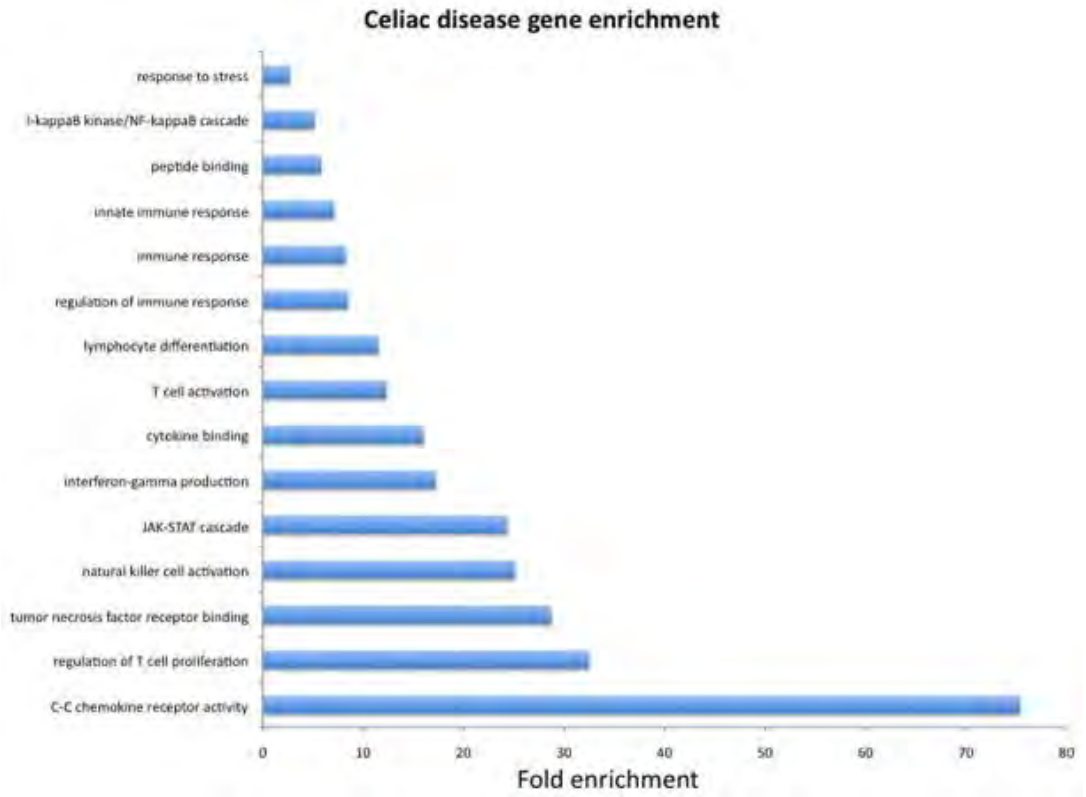


Figure 8 : Enrichissement du capital génétique non-HLA associé à la maladie cœliaque [1]

2) Facteurs environnementaux :

Comme vu précédemment les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de la maladie cœliaque. Cependant ils ne sont, à eux seuls, pas suffisants. En effet, les symptômes de la maladie ne peuvent pas apparaître sans une exposition au gluten. Il existe également d'autres facteurs environnementaux autres que le gluten, notamment le microbiote intestinal, ainsi que certaines infections qui pourraient favoriser le développement de la pathologie.

- **Le gluten :**

Le gluten représente la fraction protéique insoluble dans l'eau de la farine de blé, de seigle et d'orge. Ces 3 céréales issues de la famille des Poacées, plus précisément à

la tribu (figure 9) des *Triticeae*, sont les seuls présentant les molécules susceptibles de déclencher la maladie cœliaque.

L'avoine a également été mise en cause, elle serait, elle aussi, dotée d'une toxicité chez certains patients. Cependant, son implication est fortement négligeable comparée aux 3 autres céréales. Certaines études montrent que la toxicité de l'avenine (prolamine de l'avoine) est inexistante et que sa consommation dans un régime sans gluten est possible[19], alors que d'autres études montrent que l'avoine peut effectivement être toxique en fonction des cultures. Il faut également faire attention à la contamination fréquente de la farine d'avoine par le blé. Par sécurité il est donc préférable d'éviter l'avoine lors d'un régime sans gluten même si sa toxicité est controversée.

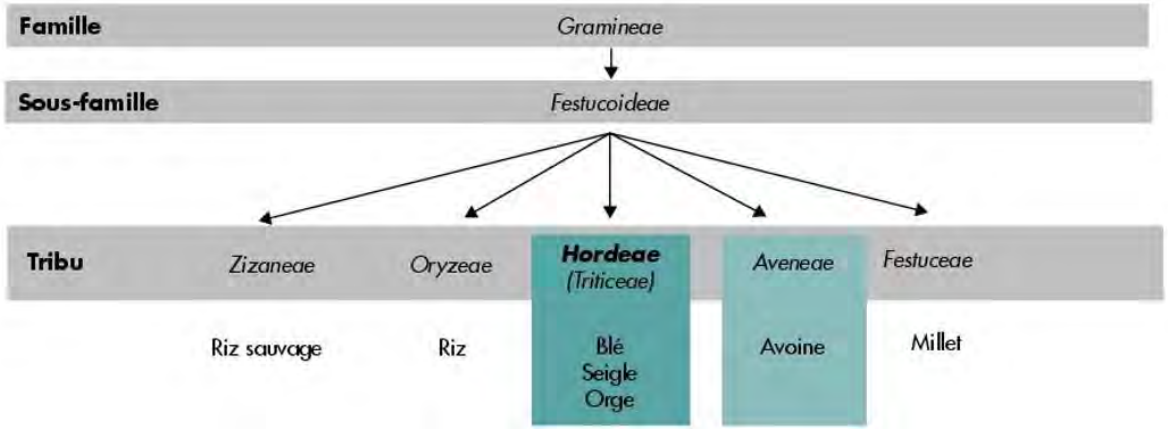


Figure 9 : Céréales toxiques chez les patients cœliaques [12]

Le gluten est composé de 2 différents types de protéines :

- Les prolamines : qui représentent la partie la plus toxique du gluten, composée de petites molécules avec la gliadine (blé), l'hordéine (orge) et la sécaline (seigle).
- Les glutélines : partie la moins toxique, composée de plus grosses protéines avec notamment la gluténine pour le blé.

Une fois le gluten ingéré, il va se retrouver au niveau de la lumière intestinale. Les peptides de gliadines (exemple du blé) sont naturellement riches en proline et glutamine, ce qui les rend particulièrement résistants à la dégradation par les enzymes intestinales. Ces peptides toxiques ne seront donc pas dégradés et pourront s'infiltrer

dans la *lamina propria* ou encore agir directement au niveau des cellules épithéliales et activer la cascade inflammatoire responsable des symptômes de la maladie cœliaque.

Dans un premier temps, des fragments de gluten non digérés au niveau de la lumière intestinale vont induire la libération par les entérocytes d'une protéine, la zonuline, qui détruit les jonctions occlusives des entérocytes ce qui va permettre aux peptides de gluten non-digérés de s'infiltrer dans la *lamina propria*[20]. Une fois dans le chorion, les peptides subiront l'effet d'une enzyme : **la Transglutaminase Tissulaire 2** (tTG2)[21]. Cette enzyme va, entre autres, provoquer une déamidation des peptides de gliadine au niveau des résidus de glutamine qui sont neutres et va les transformer en résidus d'acide glutamique chargés négativement. (Figure 10)[22].

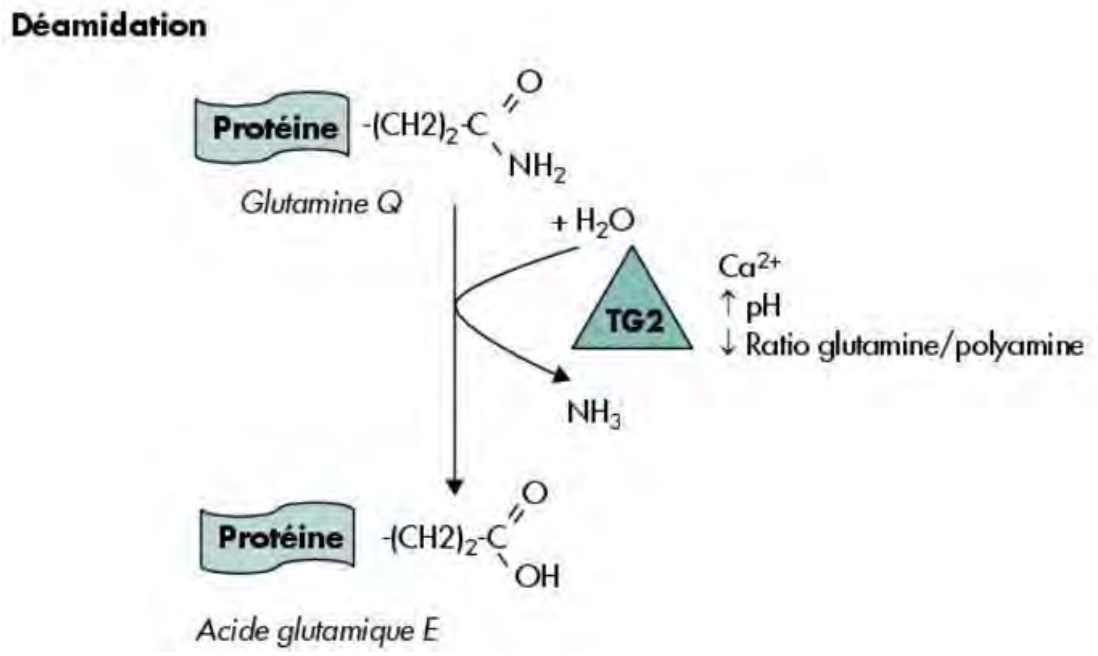


Figure 10 : Déamidation des résidus de glutamine de la gliadine par la tTG2 [12]

Comme vu précédemment, les molécules de HLA-DQ8/DQ2 sont majoritairement responsables de la toxicité du gluten chez les patients cœliaques. Ces dernières ont une affinité augmentée pour les peptides de gliadines riches en proline et glutamine qui sont chargés négativement (figure 11). Cette affinité est due à la présence de poches chargées positivement au niveau des molécules HLA.

Un des peptides les plus immunogènes est le peptide appelé 33-mer. Ce peptide possède une séquence extrêmement riche en proline et glutamine ce qui le rend très résistant à la digestion enzymatique intestinale. De plus, il possède 3 possibles épitopes capables d'être reconnus par les molécules de HLA afin d'activer les lymphocytes T[23]. La forte immunogénicité de ce peptide a conduit de nombreux chercheurs à le considérer en tant que cible thérapeutique potentielle (cf partie Nouveaux espoirs thérapeutiques)

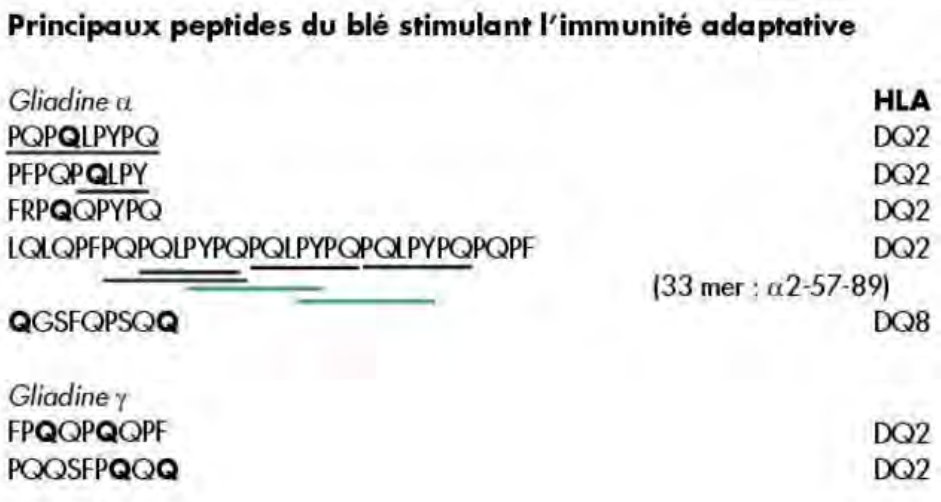


Figure 11 : Principaux peptides du blé stimulant d'immunité adaptative [12]

La toxicité du gluten est due à 2 mécanismes impliquant les peptides de gliadines et le système immunitaire.

Le premier mode d'action va impliquer **l'immunité innée** et résulte du passage transcellulaire des peptides de gliadines au niveau de l'épithélium intestinal qui vont se retrouver dans le chorion. Ces peptides vont induire la sécrétion d'une cytokine particulière au niveau des cellules épithéliales intestinales et au niveau des CPA : l'**IL-15**[24]. Cette cytokine aura plusieurs rôles dont :

- Augmenter la capacité de présentation des antigènes des CPA et donc stimuler la réponse immunitaire au niveau du chorion.
- Stimuler l'action des LIE (en particulier les CD8+) en potentialisant la fonction cytotoxique du récepteur NKG2D ainsi que l'expression de **MICA** (qui est un des ligands de NKG2D) sur les entérocytes.

Le second mode d'action implique **l'immunité adaptative** Grâce à la forte affinité des molécules de HLA pour les peptides de gliadine, ces derniers vont former un complexe extracellulaire avec les molécules de HLA au niveau des CPA. Ce complexe permettra la présentation des peptides antigéniques du gluten via les CPA aux **lymphocytes T CD4+** ce qui aura pour effet d'activer ces derniers.[25] Cette activation aura 2 principaux effets :

- Les lymphocytes T CD4+ vont sécréter de l'IFN-γ, permettant ainsi de stimuler la production de la molécule MICA par les cellules épithéliales, qui ira se fixer au niveau des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) CD8+ sur son récepteur NKG2D activant le rôle cytotoxique des LIE, et favorisant ainsi la destruction de l'épithélium intestinal[15].
- D'autre part, les lymphocytes T CD4+ activés vont à leur tour stimuler les **lymphocytes B** ce qui aura comme résultat la production **d'anticorps anti-gliadine et anti-tTG2.** Ce procédé implique la présentation du complexe antigènique tTG2/gliadine par les Lymphocytes B aux Lymphocytes T (figure 12). Ces derniers agiront par la suite comme T helper facilitant la production des anticorps spécifiques par les lymphocytes B[26].

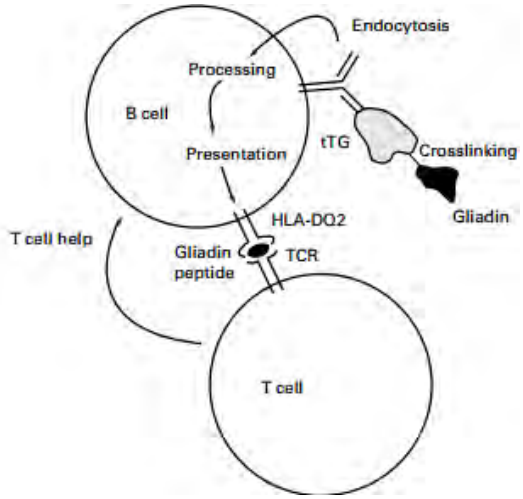


Figure 12 : Voie d'activation de la sécrétion d'anticorps spécifiques par les lymphocytes B [26]

Toutes ces actions auront pour conséquence principale de déclencher la réponse inflammatoire intestinale caractéristique de la maladie cœliaque ainsi que la

destruction des entérocytes au niveau de la lumière intestinale, qui est une lésion histologique caractéristique de cette maladie (figure 13).

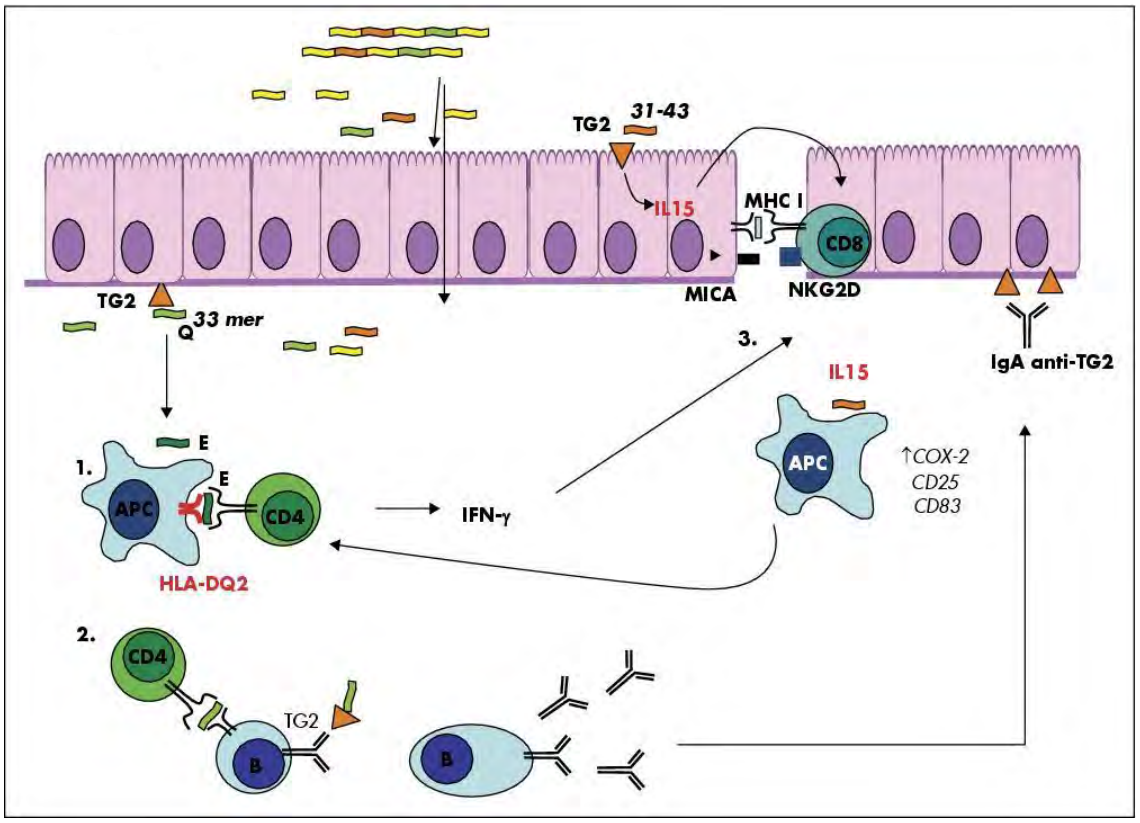


Figure 13 : Différentes voies de toxicité de la gliadine [12]

- **<u>Le microbiote intestinal :</u>**

Dans le tube digestif de l'Homme, il existe un ensemble de micro-organismes appelé microbiote intestinal, composé majoritairement de bactéries, vivant en symbiose avec leur hôte. Ce microbiote est présent sur l'ensemble du tube digestif avec un gradient de concentration croissant oral-anal. Il est constitué de différentes espèces de bactéries dont 99% de bactéries anaérobies strictes. Ces dernières représentent le **microbiote dominant** constitué de 3 grandes familles : les Firmicutes, les Bactéroïdes et les Actinobacteria. Il existe également un **microbiote sous-dominant** constitué principalement de bactéries anaérobies facultatives. Peut venir s'additionner à cela un **microbiote de passage**, très polymorphe, composé entre autres de bactéries lactiques et de levures (figure 14).

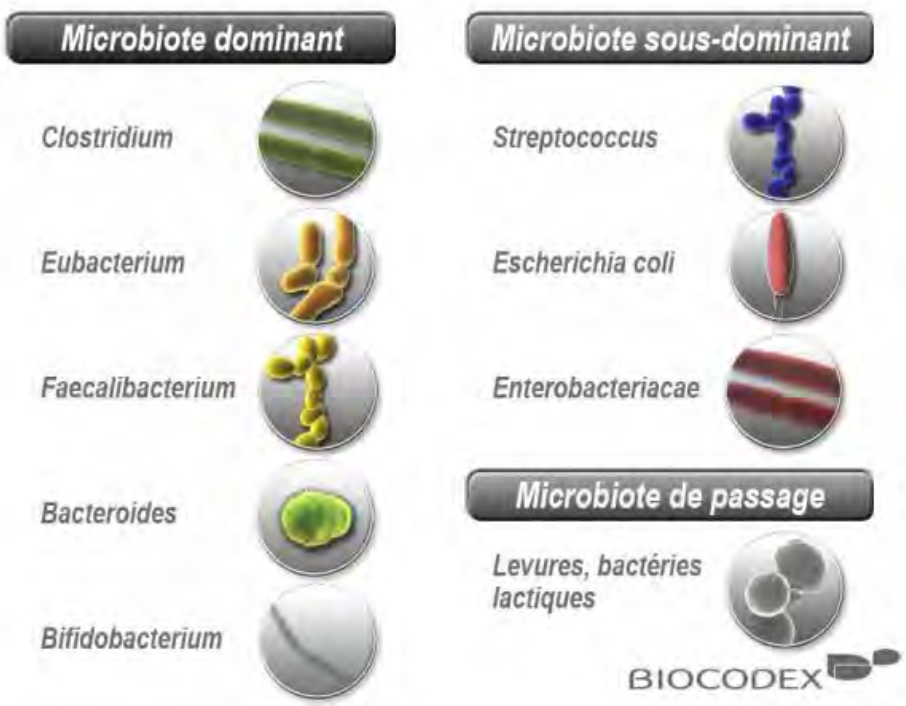


Figure 14 : Composition du microbiote intestinal [27]

Bien que la composition du microbiote comporte une base commune entre les individus, chaque personne possède un microbiote unique. En effet, à la naissance, le tube digestif est stérile, une fois les membranes fœtales rompues, la colonisation bactérienne se lance. Différents facteurs vont influencer cette colonisation comme par exemple le mode d'accouchement (contact ou non avec la flore vaginale maternelle), l'alimentation, l'environnement, l'hygiène, l'âge, ou encore la prise de médicaments. Tous ces facteurs vont faire que la composition du microbiote, la proportion ou la présence de telle ou telle espèce par rapport à une autre, sera unique chez un individu donné. Il existe plus de 1000 espèces de bactéries capables de rentrer dans la composition du microbiote humain et chacun d'entre nous en héberge environ 200. Il existe donc une multitude de combinaisons possibles[28].

Le rôle du microbiote a longtemps été sous-estimé, cependant ces dernières années, grâce aux avancées technologiques et à l'utilisation d'approches moléculaires, il est maintenant la cible de nombreuses études et se révèle être impliqué dans différentes fonctions :

- Fonction trophique : il joue un rôle dans la maturation du tube digestif, notamment sur l'épaisseur de la muqueuse intestinale, la taille des villosités, la production de mucus, la vascularisation et l'activité enzymatique de la muqueuse.
- Fonction métabolique : il permet notamment la digestion de certains aliments non digérés grâce au processus de fermentation.
- Fonction de défense immunitaire : grâce à un effet « barrière » et un effet anti-toxine.
- Autres fonctions : le microbiote joue également un rôle dans l'apparition d'allergie, d'obésité, Certaines bactéries peuvent avoir un rôle protecteur et d'autres, inducteur de maladies inflammatoires et métaboliques.

Les études sur le microbiote intestinal et son implication dans la maladie cœliaque sont nombreuses et de plus en plus concluantes. Une étude a montré qu'une alimentation sans gluten chez les individus sains conduit à une diminution des *Bifidobactérium (groupe des Actinobacterias)* et des *Lactobacillus (groupe des Firmicutes)*[29]. Une autre étude plus récente démontre une augmentation des *Clostridiums (groupe des Firmicutes)* et des *Lactobacillus* chez les patients cœliaques[30]. Cette augmentation serait responsable d'une protéolyse trop importante du gluten provoquant une augmentation de la production du peptide 33-mer, un des peptides responsable de la toxicité du gluten chez les patients cœliaques.[31] Une augmentation d'une certaine population de bactéries du microbiote pourrait donc être responsable d'une partie de l'inflammation de la maladie cœliaque.

D'autres études ont montré que le microbiote dans la maladie cœliaque est capable d'augmenter la perméabilité intestinale favorisant ainsi l'inflammation.

En effet, outre son effet sur la digestion du gluten, certaines bactéries du microbiote (*Escherichia coli, Shigella sp.)* permettraient un passage plus facile des peptides de gluten dans le chorion en favorisant le transport transcellulaire[32].

Le microbiote pourrait également favoriser l'inflammation, notamment en stimulant la production de cytokines inflammatoires (IL-15 et IFNalpha) en particulier au cours d'infections (cf agents pathogènes) augmentant ainsi la survie et la prolifération des

lymphocytes T cytotoxiques impliqués dans la physiopathologie de la maladie coeliaque[33].

Le microbiote est donc fortement suspecté d'influencer l'apparition et le développement de la pathologie. Cependant son rôle n'est pas encore clairement défini et nécessite plus d'études pour être mieux compris. Néanmoins le fait que certains types de bactéries soient capables de protéolyser le gluten et qu'une dysbiose soit observée dans la maladie cœliaque, ont conduit les chercheurs à étudier l'utilisation de probiotiques dans le traitement de la maladie cœliaque[34]. Des études sont actuellement en cours.

- **Âge d'introduction du gluten :**

Plusieurs études ont montré que plus le gluten a été intégré tôt dans la vie de l'enfant, plus les risques de développer la pathologie sont élevés, notamment quand l'introduction est faite au cours des 12 premiers mois de la vie du nouveau-né, période où le système digestif se développe énormément. Il est donc recommandé de retarder l'introduction du gluten le plus possible au cours de la première année de vie[35].

- **Agents pathogènes :**

Selon certaines études, l'infection répétée à certains agents pathogènes (notamment le rotavirus et adénovirus 12) serait responsable d'une augmentation du risque de développer la maladie cœliaque. Cette augmentation proviendrait d'une réaction immunitaire croisée entre les agents pathogènes et les mécanismes auto-immuns de la maladie cœliaque[36].

- **Allaitement :**

Outre les nombreuses propriétés bénéfiques connues de l'allaitement sur l'immunité[37], il aurait également un effet protecteur vis-à-vis du développement de la maladie cœliaque chez le nouveau-né. Il est donc recommandé chez les patients à risque de continuer l'allaitement le plus longtemps possible et retarder également l'introduction au gluten[38].

- **Antibiotiques** :

Comme vu précédemment, le microbiote intestinal est montré comme jouant un rôle important dans la maladie cœliaque. Les antibiotiques sont de plus en plus communs d'utilisation dans notre société et ont un impact important sur le microbiote intestinal, notamment avec l'apparition de dysbiose, d'autant plus lorsqu'ils sont administrés oralement. Une étude se basant sur un registre de prescription des antibiotiques en Suisse a permis de suspecter une relation entre la prise d'antibiotiques et le développement de la maladie cœliaque mais de plus amples études sont nécessaires pour l'affirmer[39].

III) Manifestations cliniques :

1) Symptômes :

Comme vu précédemment, la maladie cœliaque n'a pas de symptomatologie fixe et pourra se manifester différemment en fonction des individus. En effet, l'existence de formes atypiques et silencieuses rend le diagnostic parfois compliqué.

La symptomatologie classique se développe en général chez le nourrisson lors de l'introduction du gluten dans l'alimentation qui se situe le plus souvent entre le 4ème et le 9ème mois du nouveau-né. Cette symptomatologie se traduira en général par une diarrhée chronique, des distensions abdominales parfois extrêmement prononcés, une

fonte musculaire, un retard de croissance, une apathie, fatigue parfois extrême ainsi qu'un syndrome carentiel.

Chez l'adulte, les symptômes apparaissent le plus souvent entre 20 et 40 ans mais toutes les tranches d'âge peuvent être touchées. Les mêmes symptômes seront présents avec un syndrome carentiel parfois plus prononcé ainsi qu'une anémie dans 70% des cas due à une carence en fer ou une carence en folate/vitamine B12, et souvent associés à des signes digestifs et extra-digestifs (tableau 1)

Symptômes digestifs	Symptômes extra-digestifs
- Diarrhées chroniques - Vomissements - Douleurs abdominales - Ballonnement - Distension abdominale - Diminution de l'appétit - Atrophie villositaire	- Asthénie chronique - Perte de poids - Fonte musculaire - Retard de croissance - Apathie - Syndrome carentiel (anémie, ostéopénie…) - Aphtose buccale - Dermatite herpétiforme

Tableau 1 : principaux symptômes de la maladie cœliaque

En cas de symptomatologie atypique, ces symptômes peuvent varier d'un individu à l'autre en étant plus ou moins, voire pas du tout, prononcés. C'est pourquoi la symptomatologie ne suffira pas à diagnostiquer la maladie cœliaque mais pourra servir de base diagnostique en présence de patients à risque héréditaire ou avec des pathologies associées.

En effet, comme cité dans les parties précédentes, la maladie cœliaque a une forte caractéristique immunologique, inflammatoire et génétique. Sachant qu'un patient atteint de maladie auto-immune présente un facteur de risque de développer d'autres maladies auto-immunes (ex : thyroïdite auto-immune), les patients cœliaques sont donc à plus haut risque de développer certaines maladies notamment auto-immunes,

comme la dermatite herpétiforme ou encore le diabète de type I par exemple (tableau 2).

Auto-immunes	Inflammatoires	Génétique
- Diabète de type I - Dermatite Herpétiforme - Thyroïdite - Hépatite - Arthrite rhumatoïde - Syndrome de Sjogren - Cholangite sclérosante - Pancréatite	- Œsophagite à éosinophile - Maladie inflammatoire chronique de l'intestin - Colite microscopique - Sarcoïdose	- Syndrome de Down - Syndrome de Turner - Déficit en IgA

Tableau 2 : Principales maladies associées à la maladie cœliaque [40]

2) Les lésions intestinales :

L'intestin est constitué de 2 grandes parties qui sont l'intestin grêle et le gros intestin. Tous deux sont basés sur une structure histologique identique composée de 4 couches (figure 15):

- La muqueuse : la partie la plus interne, composée de *l'épithélium intestinal* avec les villosités permettant une augmentation de la surface d'absorption de l'intestin, de la *lamina propria* qui est un tissu conjonctif lâche dans lequel sont situées les « cryptes » ayant pour rôle de produire les cellules épithéliales et de la *musculaire-muqueuse* qui est une fine couche de muscle.

- La sous-muqueuse : située sous la muqueuse, elle est constituée de tissu conjonctif, de vaisseaux sanguins et lymphatiques et de nerfs.
- La musculeuse : c'est une couche musculaire lisse située sous la sous-muqueuse, dont le rôle principal est de faire avancer le bol alimentaire dans l'intestin.
- La séreuse : couche la plus extérieure qui recouvre l'intestin.

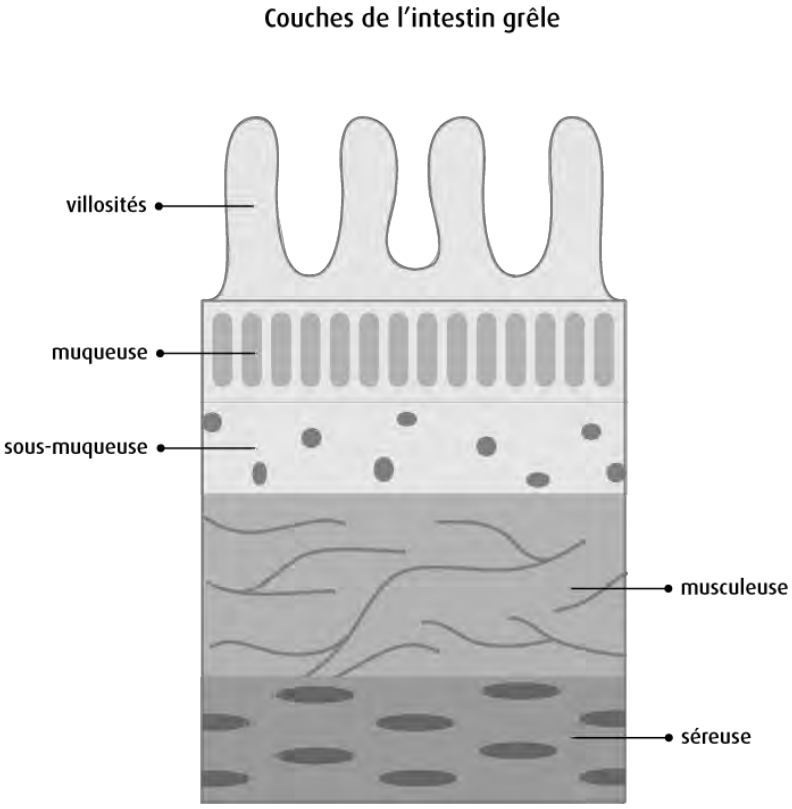


Figure 15 : Stratification de la paroi intestinale [41]

L'intestin grêle est constitué de 3 différentes parties (figure 16) :

- Le duodénum : partie directement reliée à l'estomac qui a pour fonction de mélanger le bol alimentaire et de sécréter une grande partie des enzymes digestives.
- Le jéjunum : c'est la partie intermédiaire dans laquelle le bol alimentaire va subir une digestion enzymatique. C'est également dans ce segment que s'effectuera l'absorption de la majorité des nutriments.
- L'iléon : partie terminale de l'intestin grêle, qui finira d'absorber les éléments nutritifs des aliments digérés et déversera ensuite son contenu dans le gros intestin.

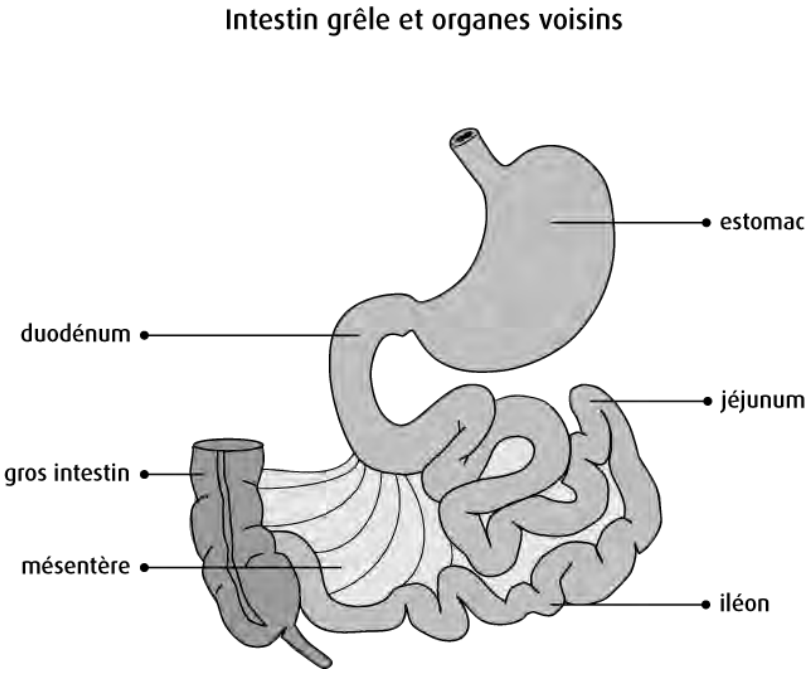


Figure 16 : Intestin grêle et organes voisins [41]

Le gros intestin est lui composé de 4 différentes parties (figure 17) :

- Le Caecum : c'est la partie qui relie l'iléon au colon :
- Le colon : lui-même divisé en 4 parties qui sont le colon ascendant, le colon transverse, le colon descendant et le colon sigmoïde. Il est la partie la plus longue du gros intestin et permet d'absorber l'eau et les éléments nutritifs restants et fait ensuite passer les déchets dans le rectum.
- Le rectum : Il reçoit les matières fécales du colon et les stocke jusqu'à leur évacuation par l'anus.
- L'anus : c'est l'orifice par lequel le bol alimentaire digéré est évacué du corps sous forme de selles.

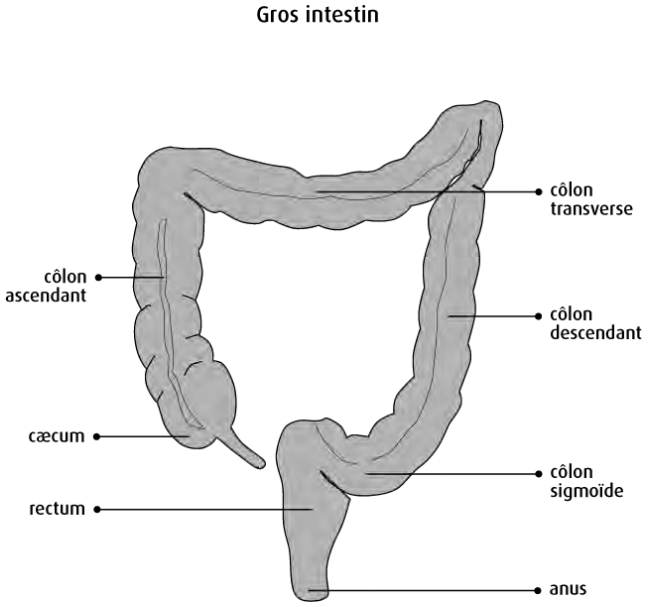


Figure 17 : Schéma des différentes parties du gros intestin [42]

Chez les patients atteints de la maladie cœliaque, des lésions intestinales seront observées. Ces lésions vont affecter la partie proximale de l'intestin grêle notamment le duodénum mais pourront également s'étendre jusqu'à l'iléon en fonction de la sévérité de l'atteinte. Ces lésions sont caractérisées par :

- Une atrophie villositaire totale ou sub-totale située au minimum au niveau proximal
- Une hyperplasie des cryptes avec une augmentation de la production de cellules bien supérieure à la normale
- Des altérations épithéliales avec des entérocytes difformes dues à leur hyperproduction et à leur mauvaise maturation.
- Une hypercellularité de la lamina propria avec une accumulation de lymphocytes et de plasmocytes.

La classification de Marsh[43] permet de hiérarchiser les lésions en différents stades en fonction de l'atteinte plus ou moins importante de celles-ci (figure 18).

- Stade 0 : stade « pré-infiltration » : muqueuse pratiquement normale mais dont l'exposition à une dose de gluten pourra faire apparaitre une hyperlymphocytose intra-épithéliale.

- Stade I : Stade « infiltratif » : muqueuse pratiquement normale avec une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux supérieur à 30 pour 100 entérocytes.

- Stade II : Stade « infiltratif-hyperplasique » : Aspect similaire au précédent stade mais comporte en plus une hypertrophie cryptique avec augmentation de l'activité mitotique et infiltration lymphoïde de la lamina propria. Les cryptes deviennent hypertrophiques et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées. On retrouve donc une entérite lymphocytaire avec hyperplasie des cryptes en plus d'une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.
- Stade III : stade « atrophique-hyperplasique » : Ce stade correspond à l'aspect « classique » de la maladie avec une atrophie villositaire marquée mais pas spécifique de la maladie car elle peut également être présente dans d'autres pathologies. Ce stade est différencié en 3 sous-stades en fonction de l'atteinte villositaire :
    - Stade 3a : atrophie villositaire partielle
    - Stade 3b : atrophie villositaire sub-totale
    - Stade 3c : atrophie villositaire totale

- Stade IV : dernier stade qui est le plus avancé avec la présence d'une atrophie villositaire totale. Ce stade peut être observé dans de rares cas de maladie cœliaque ne répondant pas au régime sans gluten ou avec une mauvaise observance de ce dernier.

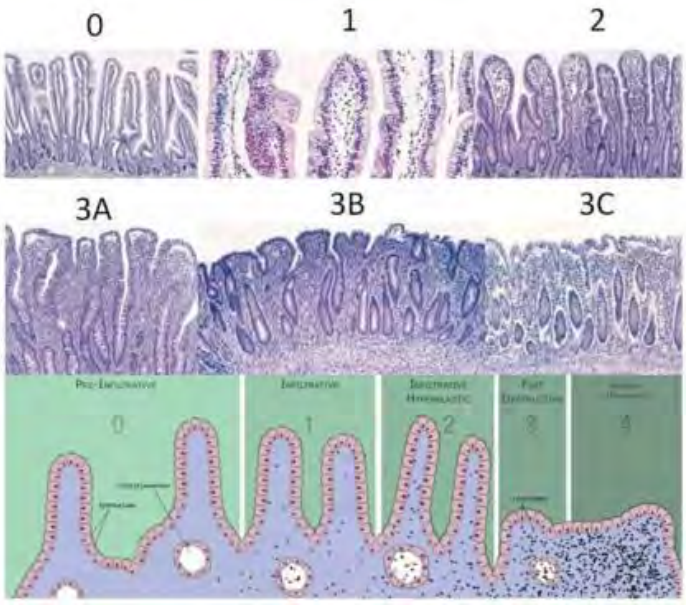


Figure 18 : Les différents stades d'atrophie villositaire selon la classification de Marsh [44]

L'atrophie villositaire aura une valeur diagnostic et pourra être évaluée grâce à une biopsie (cf partie diagnostic).

Cette atrophie est également responsable du syndrome de malabsorption observé dans la maladie cœliaque

3) Principales complications :

Les complications de la maladie cœliaque peuvent être nombreuses si le diagnostic est fait trop tardivement ou si le régime sans gluten n'est pas respecté[45]. Cependant, si le RGS est suivi avec rigueur, la majorité des complications n'apparaitront pas ou s'apaiseront, voire disparaitront si elles ont déjà commencé à se manifester.

La plupart des complications liées à la maladie cœliaque sont dues au syndrome de malabsorption provoqué par l'atrophie villositaire, mais d'autres complications peuvent apparaitre, comme certaines manifestations psychologiques ou encore certains cancers et lymphomes.

- **Syndrome de malabsorption :**

  - Complications hématologiques :

    - Plus de 50% des patients présentent une carence en **vitamines B12** et en **folates** qui se fera ressentir le plus souvent par une anémie et pourra même être un facteur de risque athéromateux et thromboembolique.
    - Un déficit d'absorption du fer au niveau intestinal résultera en une **carence martiale** pouvant entrainer par la suite une anémie et les symptômes pouvant en découler (asthénie, infections…)

  - Carences en vitamines et minéraux :

    - Des troubles de la coagulation peuvent être observés, dus à une carence en **vitamine K** chez environ 20% des patients, pouvant provoquer des accidents hémorragiques.
    - Carence en **vitamines B12** et **folates** (cf complications hématologiques)
    - D'autres vitamines peuvent être carencées notamment la vitamine B, la vitamine D (cf complications osseuses) et certains minéraux comme le cuivre, le zinc, le calcium ou le magnésium pouvant entrainer un symptôme de dénutrition et certains déficits nerveux.

  - Complications osseuses : les complications osseuses se manifestent généralement par une ostéoporose résultant d'une carence en **calcium** et/ou **vitamine D**. Cette ostéoporose s'améliorera avec le RGS et on pourra également initier une supplémentation en calcium et vitamines D selon la gravité au moment du diagnostic.

  - Dénutrition sévère : Elle apparait en général lors d'un dépistage trop tardif ou encore lors de complications comme la sprue réfractaire ou certaines complications malignes.

- Retard de croissance chez l'enfant

- Fonte musculaire

- **Sprue réfractaire :** Elle est définie par l'absence d'amélioration clinique et biologique après 12 mois de régime sans gluten strict suivi par un diététicien. Elle se traduit par une résistance au régime et doit donc en premier lieu, remettre en cause l'observance du RSG puis le diagnostic de maladie cœliaque. Une fois l'observance vérifiée et le diagnostic de maladie cœliaque confirmé, il faudra suspecter des complications graves de la maladie comme certains cancers, lymphome ou encore des ulcérations de l'intestin grêle et des maladies associées. Après avoir écarté toutes ces hypothèses, il faut soupçonner une sprue réfractaire[46].
  Elle peut être primaire (pas d'efficacité du RGS) ou secondaire (perte d'efficacité du RGS). Il en existe 2 types qui se différencient par leur caractère lymphocytaire :

  - **Type I :** le moins fréquent, est caractérisé par un profil lymphocytaire normal et a une évolution souvent favorable sous corticothérapie.
  - **Type II :** le plus fréquent, est caractérisé par un profil lymphocytaire intra-épithélial atypique avec une expression intra-cellulaire de CD3 et l'absence d'expression en surface du récepteur T et des molécules CD3, CD4 ou CD8. Son pronostic est mauvais car les lymphocytes anormaux peuvent facilement évoluer vers un lymphome T intestinal.[47]

  Le traitement de cette sprue réfractaire repose sur la corticothérapie au long cours, l'utilisation d'immunosuppresseurs et plus récemment sur l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le type II.

- **Cancers et lymphomes :** La maladie cœliaque, de par sa composante génétique et son profil lymphocytaire anormal (LIE), augmente le risque de développer des affections malignes surtout digestives comme de nombreux cancers digestifs ou encore lymphomes.

- Lymphome T intestinal : Il apparait le plus souvent chez l'homme autour de 60 ans. Il est la complication la plus grave de la maladie et dérive le plus souvent des lymphocytes intra-épithéliaux. Il est favorisé par la mauvaise compliance au RGS ou encore par la sprue réfractaire. Ce lymphome se situe le plus souvent dans l'intestin grêle et est de très mauvais pronostic, soulignant encore une fois l'importance d'un bon suivi du RGS[48].

- Autres cancers : intestin grêle, colon, oropharynx, lymphomes gastro-intestinaux, adénocarcinome du gros intestin.

- **Autres complications :**

- Troubles de la fécondité
- Augmentation du risque cardiovasculaire
- Complications neurologiques : neuropathie périphérique, ataxie cérébelleuse, atrophie du cerveau
- Complications psychologiques : dépression, apathie, anxiété, irritabilité
- Complications hépatiques : augmentation des transaminases et hépatite auto-immune.
- Colite microscopique
- Développement de maladies associées, notamment auto-immunes (cf Tableau 2)

La gravité de la maladie cœliaque provient des complications énumérées précédemment. La majorité d'entre elles n'apparaitra pas sous RGS bien suivi, c'est pourquoi le diagnostic doit être fait le plus tôt possible dans la vie du malade pour une instauration du RGS le plus rapidement possible et ainsi permettre au patient de vivre « normalement ».

IV) Démarche diagnostic :

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur 3 piliers fondamentaux qui sont le **diagnostic clinique** (cf symptomatologie), le **diagnostic sérologique** avec la recherche d'anticorps spécifiques et le **diagnostic histologique** avec la réalisation de biopsie au niveau de l'intestin grêle pour rechercher les lésions intestinales et vérifier la présence de complications (figure 19).

Cependant pour bien comprendre la démarche diagnostic, il ne faut pas oublier que la maladie cœliaque présente plusieurs formes cliniques et qu'en fonction de ces formes, les résultats cliniques, sérologiques et histologiques pourront varier.

Dans la **forme classique,** la symptomatologie sera présente. Les tests sérologiques seront positifs et les lésions intestinales pourront être présentes de façon plus ou moins importante (classification de Marsh) en fonction de l'atteinte de la maladie. C'est donc la forme la plus facile à diagnostiquer mais ce n'est malheureusement pas la forme la plus fréquente.

La **forme silencieuse** sera elle, plus compliquée à diagnostiquer car la symptomatologie clinique ne sera pas présente ou très discrète. Le diagnostic reposera donc sur la sérologie qui sera positive ainsi que sur la recherche de lésions intestinales. Les symptômes n'étant pas présents, les patients atteints de cette forme n'iront pas forcément s'adresser aux professionnels de santé compétents pour le diagnostic et ne seront donc que rarement diagnostiqués alors que la mise en place d'un RGS serait nécessaire pour éviter l'apparition de complications. Cette forme est souvent diagnostiquée trop tard avec l'apparition de complications plus graves alors qu'un RGS aurait pu améliorer grandement l'évolution de la maladie ce qui en fait un problème de santé publique important.

Lors de la **forme latente**, comme pour la forme silencieuse, la symptomatologie clinique est absente, de plus les lésions intestinales sont également manquantes. Uniquement la sérologie positive et l'hyperlymphocytose intra-épithéliale permettront de diagnostiquer cette forme (Tableau 3). Cependant, cette forme n'est pas un danger en soi tant qu'elle reste latente. Le principal risque est son évolution vers la forme silencieuse puis vers la forme classique.

Formes	Classique	Silencieuse	Latente
Terrain génétique (HLA DQ2/DQ8)	+	+	+
Sérologie (anticorps)	+	+	+
Lésions intestinales (atrophie villositaire)	+	+	-
Symptomatologie clinique	+	-	-
RSG	Oui	Oui	?

Tableau 3 : Descriptions des différentes formes de la maladie cœliaque

1) Diagnostic sérologique :

La recherche d'anticorps permet un diagnostic plus ou moins précis en fonction des techniques utilisées, c'est pourquoi il existe un protocole standard pour la détection d'anticorps afin que le résultat obtenu soit le plus précis et spécifique possible. Cependant, le diagnostic sérologique ne sera jamais suffisant à lui seul pour établir le diagnostic de la maladie cœliaque. La recherche de lésions intestinales par biopsie sera toujours effectuée pour confirmer le diagnostic, excepté pour les formes classiques chez l'enfant avec un taux d'IgA anti-tTG plus de 10 fois supérieur à la normale, des IgA anti-endomysium positif et la présence d'un génotype HLA.

- **Anticorps anti-gliadine (IgA et IgG) :** ces anticorps ont été les premiers à avoir été mis en évidence dans la maladie cœliaque et étaient autrefois utilisés pour le diagnostic. Cependant, ils n'étaient pas assez spécifiques pour la maladie cœliaque et ne sont donc désormais plus utilisés.

- **Anticorps IgA anti-endomysium :** c'est le marqueur le plus spécifique de la maladie cœliaque. Néanmoins, il est détecté par une technique d'immunofluorescence indirecte qui est coûteuse. Cette recherche d'Ac est

uniquement recommandée en deuxième intention en cas de suspicion de maladie cœliaque.

- **Anticorps IgA anti-transglutaminase tissulaire** (IgA anti-tTG) **:** la recherche de ces anticorps est faite en première intention lors de suspicion de maladie cœliaque. Ils sont détectés par test ELISA qui est un test simple et rapide permettant un premier diagnostic. Ces anticorps sont utilisés pour le diagnostic en première intention mais sont également utilisés pour le contrôle de l'évolution de la maladie chez les patients sous RSG.

Il est également recommandé de faire un dosage des **IgA totaux** en cas de forte suspicion de maladie cœliaque avec des IgA anti-tTG négatif afin de vérifier que cette négativité des anticorps n'est pas due à un déficit en IgA total[49].

2) Diagnostic histologique :

En cas de diagnostic sérologique positif, des biopsies seront effectuées au niveau du duodénum par endoscopie pour confirmer ce dernier. Ces biopsies permettront la recherche des signes histologiques intestinaux de la maladie cœliaque notamment l'**atrophie villositaire** (cf Lésions intestinales). Comme vu précédemment, en fonction du stade d'atrophie villositaire évaluée grâce à la classification de Marsh, ces biopsies permettront de confirmer le diagnostic sérologique et d'établir un stade d'atteinte intestinale.

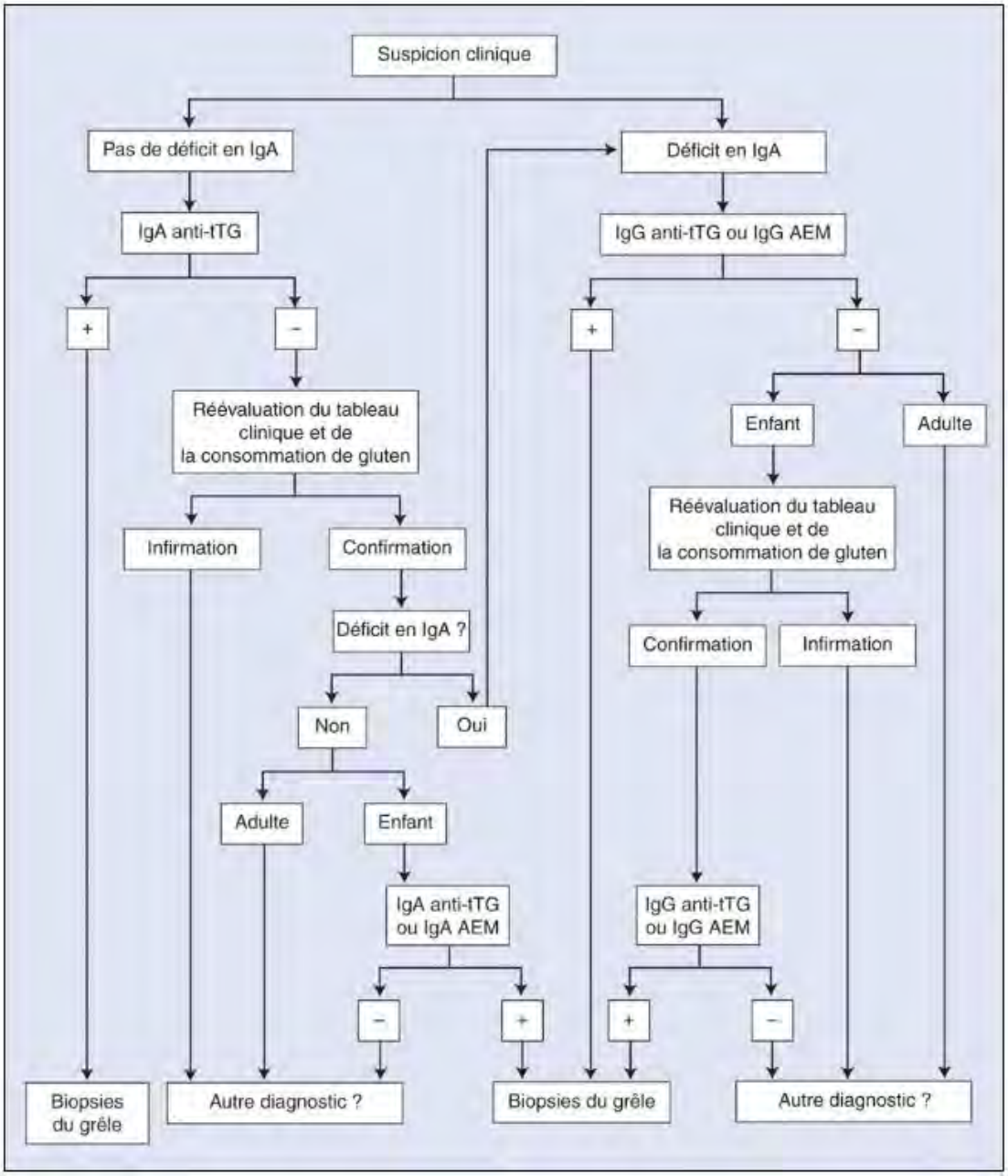


Figure 19 : Schéma du diagnostic de la maladie cœliaque [50]

Dans tous les cas, **le diagnostic sera confirmé suite à la disparition des signes cliniques et la négativation des anticorps après 12 mois de régime sans gluten**.

Il est également possible d'effectuer une recherche du gène HLA mais ce n'est pour le moment pas dans les recommandations[51].

V) Prise en charge de la maladie cœliaque :

Une fois le diagnostic de la maladie cœliaque posé, la prise en charge comprend plusieurs étapes (Annexe 1)[45] :

- Etablissement d'un bilan clinique et biologique complet avec une densitométrie osseuse pour rechercher des signes de malabsorption, de maladies associées et autres complications.

- Instauration d'un régime sans gluten par un gastro-entérologue.

- Mise en contact avec un diététicien spécialiste de la maladie cœliaque ainsi qu'avec une association de malades cœliaques, le plus souvent l'AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten) permettant un soutien permanent au patient et une source de conseils.

- Instauration d'un suivi médical régulier à long terme :
    - 2 à 3 mois après l'instauration d'un RSG par le gastro-entérologue, il est conseillé de reprendre rendez-vous pour faire le point
    - 1 an après la mise en place du régime sans gluten, un bilan clinique et biologique complet sera effectué. En cas de bonne réponse (disparition des symptômes et négativation des anticorps), le diagnostic de maladie cœliaque sera confirmé. Un contrôle sérologique et biologique sera proposé une fois par an pendant 5 ans. L'ostéodensitométrie sera également contrôlée tous les 2 ans en cas d'anomalie sinon tous les 5 ans.
    - En cas de mauvaise réponse, il faut en premier lieu suspecter un mauvais suivi du régime sans gluten en réalisant une enquête alimentaire avec le patient. Si la mauvaise observance du régime est écartée, il faudra réaliser un bilan approfondi à la recherche de maladies associées, d'une sprue réfractaire, de complications malignes ou encore d'autres causes d'atrophies villositaires.

- Dépistage sérologique chez les apparentés

- Prise en charge des complications si nécessaire.

Lors de la mise en place du régime sans gluten, le suivi par le diététicien et le gastro-entérologue et le soutien de l'AFDIAG sont primordiaux pour faire comprendre au patient que l'observance est primordiale, le RSG étant le seul traitement à l'heure actuelle qui permet d'éviter l'évolution de la maladie et d'améliorer grandement son pronostic.

1) Bilan clinique et biologique

Ce bilan doit être réalisé le plus tôt possible suivant le diagnostic de maladie cœliaque et avant l'instauration de RSG. Il permettra de rechercher, en premier lieu, des signes de malabsorption (carences…), d'ostéoporose et de maladies associées. Il comprend :

- Examen clinique à la recherche de symptômes de dénutrition, de complications et de maladies associées (diabète de type I, MICI, Thyroïdite auto-immune…)
- Prélèvements biologiques à la recherche de carences (hémogramme, bilan ferrique, folates/vitamine B12, calcémie, phosphore, magnésium, zinc, albumine)
- Bilan hépatique
- Bilan thyroïdien
- Dépistage d'autres maladies auto-immunes associées
- Ostéodensitométrie

2) Régime sans gluten

Le traitement de la maladie cœliaque repose actuellement uniquement sur le régime sans gluten. Il consiste en l'éviction totale de toutes traces de gluten dans l'alimentation donc à l'élimination des 4 céréales qui en contiennent (blé, orge, seigle et avoine). Bien que le principe soit simple, sa mise en place reste néanmoins bien plus complexe.

Le patient sera rapidement dirigé vers un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque ainsi que vers des associations de patients comme l'AFDIAG.[52] Son rôle sera de faire comprendre au patient qu'avec une bonne observance de ce régime, il aura la possibilité de vivre une vie « normale » sans symptômes.

Les traces de gluten, même minimes, relanceront les symptômes et aboutiront à un échec du RSG,[53] c'est pourquoi le choix des aliments est primordial. Il faudra connaitre les aliments à éviter et les aliments sans risque, soulignant une fois de plus le rôle du diététicien. Cela pose peu de problèmes lors des repas faits maison étant donné que cela ne dépend que du patient ou de son entourage (parents, famille …), qui doivent également être mis au courant, mais la situation se complique extrêmement lors des repas en société.

En effet, le patient peut ressentir une sorte d'isolement social, notamment chez l'enfant à la cantine qui ne doit pas prendre les même repas que ses camarades ou encore se voit dans l'obligation de rentrer chez lui le midi ou d'amener son repas lui-même, faisant de lui un sujet de curiosité pour les autres enfants pas forcément compréhensifs. Il existe cependant dans certains établissements, des Projets d'Accueil Individualisé (PAI) permettant une meilleure intégration de l'enfant cœliaque. Chez les enfants, le rôle des parents est primordial. Ils ont pour rôle de supporter leur enfant au quotidien dans son traitement et de lui faire comprendre qu'il ne faut pas se replier sur lui-même. Néanmoins, si cela n'est pas suffisant, une orientation vers un psychologue et/ou une association (AFDIAG) est toujours possible et dans la majorité des cas bénéfique.

Bien que le cas de l'enfant cœliaque soit délicat, il n'en demeure pas moins du cas de l'adulte cœliaque notamment chez les personnes âgées, chez qui l'observance en général est compliquée. Au restaurant, demander la composition de chaque plat et vérifier l'absence de gluten même dans les plats au premier abord sans gluten, auprès de serveurs peut devenir fastidieux, surtout chez certaines personnes souvent mal, voire pas formées et peu compréhensives. En effet le gluten peut se cacher sous différentes formes allant de la céréale présente directement, à la farine que l'on met dans la poêle pour éviter que la nourriture accroche. C'est pourquoi la vigilance est le maître mot lorsque les plats ne sont pas faits maison.

Cependant, récemment la mode du « sans-gluten » est devenue très populaire même chez les personnes saines, bien qu'il n'existe actuellement aucune preuve montrant l'effet bénéfique d'un RSG chez les personnes saines. Les entreprises l'ont bien compris et il est désormais beaucoup plus facile qu'auparavant de trouver des produits sans gluten, notamment dans les supermarchés, les produits marqués du logo sans gluten (figure 20) sont désormais nombreux. Même dans les restaurants, les plats sans gluten commencent à se développer et il ne serait pas étonnant que d'ici quelques années chaque restaurant ait un menu sans gluten à proposer.

Figure 20 : Logo des produits sans gluten de l'AFDIAG

Pour ce qui est des produits non marqués du logo, les patients doivent apprendre à lire les étiquettes, soulignant une fois de plus le rôle du diététicien. En général, un rendez-vous est repris 2 à 3 mois après l'introduction du RSG par le diététicien pour faire le point et évaluer le degré d'observance.

- **Savoir choisir les bons produits :**

Un produit peut présenter la mention « sans gluten » si :

- le produit contient une céréale non toxique pour le malade cœliaque. (riz, mais, …)
- le produit contient une céréale toxique mais que la concentration de gluten dans le produit fini ne dépasse pas 20mg/kg.

Les industriels ont l'obligation de mentionner toute présence de céréale contenant du gluten (blé, orge, seigle) dans les produits à base de céréales.

Il est donc assez facile de s'y retrouver en lisant les étiquettes lors des courses.

Néanmoins, certains produits peuvent avoir une mention comme « peut contenir… », « traces de… », « fabriqué dans un atelier contenant du… ». Ces produits sont, par précaution, à éviter.

Pour être sûr de ne pas se tromper, le malade cœliaque devra privilégier les produits présentant la mention « sans gluten » ou le logo des produits sans gluten de l'AFDIAG.

Figure 21 : Guide pour lire les étiquettes de l'AFDIAG

Il est donc en principe facile de faire le tri. Cependant, certains ingrédients sur les étiquettes peuvent faire craindre la présence de gluten comme : amidon (modifié, transformé), arômes (naturels et artificiels), assaisonnement, épaississant, extrait de céréales, féculent, gluténines, malt, protéines végétales (hydrolysées, texturées), stabilisateur. Pourtant si la mention « …de blé », « …d'orge » ou « …de seigle » n'est pas indiquée après ces noms, cela signifie que le produit est consommable par les patients.

Dans le cas contraire («amidon de blé », « protéine de blé », « malt d'orge »…), l'AFDIAG exclut ces aliments du régime sans gluten bien que les amidons par exemple soient des polysaccharides et sont donc normalement exemptes de gluten (figure 21). Cependant, la contamination par des protéines de blé peut être présente, c'est pour cette raison qu'au nom du principe de précaution, ces aliments sont interdits chez le malade cœliaque, de même pour les dextrines (tableau 4).

Grains interdits	Grains autorisés
Orge	Riz
Blé	Mais
Seigle	Soja
Son	Sarrasin
Couscous	Manioc
Blé dur	Sorgho
Blé Kamut	Tapioca
Blé spelt	Kasha
Avoine (toxicité controversée)	Millet
	Avoine (toxicité controversée)

Tableau 4 : Grains autorisés et interdits dans la maladie cœliaque

- **<u>Quels sont les aliments autorisés ?</u>**

Le principe de base pour le malade cœliaque est d'éviter les plats cuisinés et de consommer un maximum de produits à l'état naturel. En effet, dans les plats cuisinés et préparations, des ingrédients contenant du gluten sont parfois ajoutés pour des raisons de texture ou de stabilité.

Bien évidemment tous les aliments de base composés à partir de céréales toxiques seront à éviter comme le pain, les pâtes, la majorité des biscuits secs et des pâtisseries.

Certaines sources de gluten peuvent ne pas être soupçonnées naturellement par le patient et il faudra donc l'en informer lors du rendez-vous diététique : la bière (fabriquée par fermentation de l'orge), certains chewing-gum, les hosties, certains excipients de médicaments.

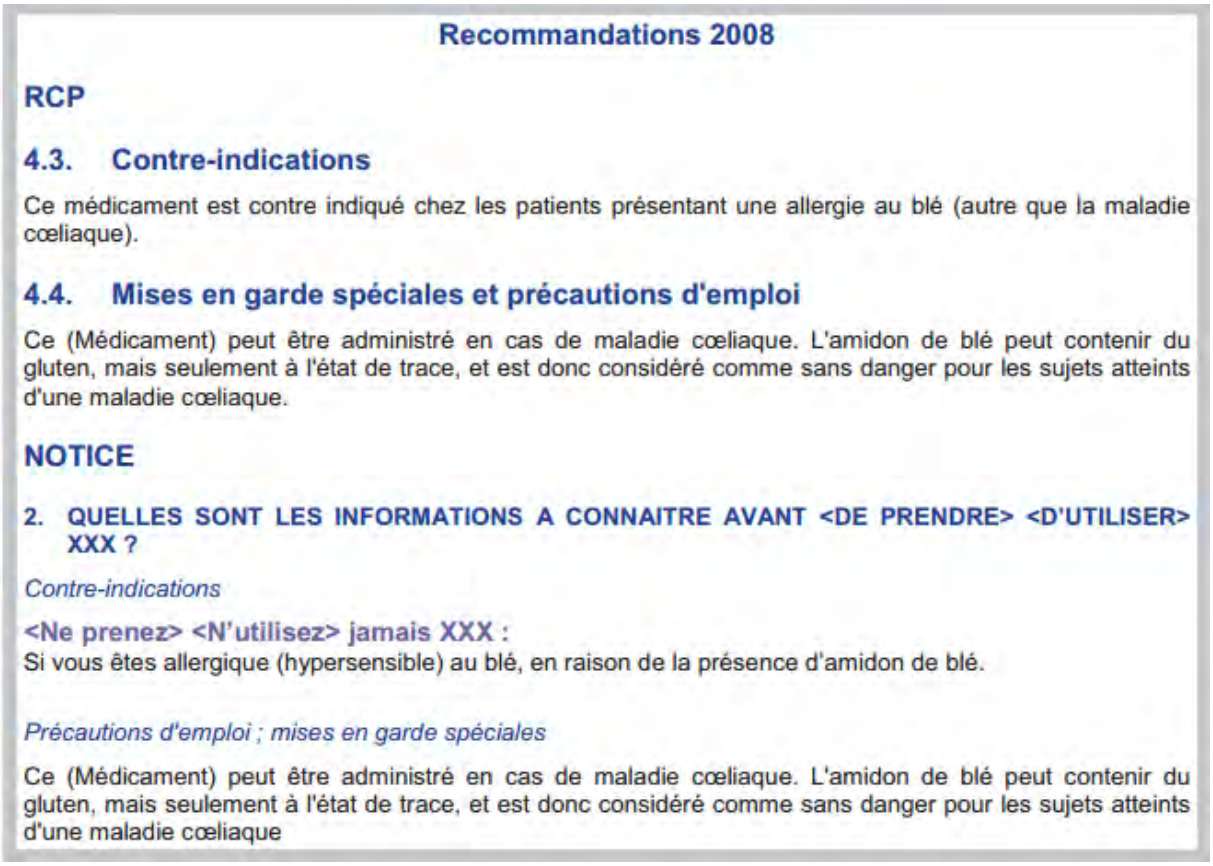
Bien heureusement il existe des aliments dépourvus de gluten naturellement que le patient pourra consommer sans risque du moment qu'ils sont consommés sans modifications industrielles (annexes 2) :

- Pains et produits spécifiques sans gluten : élaborés à partir de farine de maïs, quinoa, riz, sarrasin, millet, châtaignes…
- Céréales naturellement sans gluten et leurs dérivés (cf tableau 4), attention néanmoins avec le risque de contamination si elles ne sont pas étiquetées.
- Les légumineuses (sous forme de graines ou de farines) : flageolets, fèves, lentilles, pois secs (rouges ou blancs), soja en graines ou sous forme de tofu.
- Les féculents : pommes de terre, igname, patate douce, manioc, topinambours
- Autres légumes frais
- Les épaississants et liants sans gluten : fécule de pomme de terre, amidon de maïs, dictame, tapioca, crème de riz, agar-agar.
- Les fruits amylacés : châtaigne, marron…
- Autres fruits frais
- Œufs
- Produits laitiers : fromages, yaourts
- Viandes
- Charcuteries non panées
- Produits de la mer : poissons, crustacés, algues

Le régime sans gluten est souvent pauvre en fibres, il est donc conseillé chez les patients d'enrichir leur alimentation en riz complet, pommes de terre, légumes et fruits. Il est également conseillé de consommer des aliments riches en fer et en folates (boudin noir, foie de veau, lentilles, rognons…) surtout en début de traitement et d'autant plus si des carences sont présentes.

- **Maladie cœliaque et médicaments :**

Le gluten peut se retrouver partout et même en tant qu'excipient dans les médicaments, le plus souvent sous forme d'amidon de blé. Bien que présent en très faible quantité, souvent bien inférieur à la dose pouvant être toxique, il vaut mieux éviter de consommer ces médicaments pour un patient cœliaque. Les recommandations de l'AFSSAPS datant de 2008 ne contre-indiquent cependant pas la prise de médicaments contenant du gluten pour le malade cœliaque, la dose étant très faible (figure 22).



Recommandations 2008

RCP

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

NOTICE

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

Contre-indications

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais XXX :
Si vous êtes allergique (hypersensible) au blé, en raison de la présence d'amidon de blé.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

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

Figure 22 : Recommandation de l'AFSSAPS concernant les médicaments contenant de l'amidon de blé

En pratique, l'AFDIAG recommande tout de même de substituer si possible le générique qui contient du gluten par son princeps (ou un autre générique ne contenant pas de gluten) ou inversement, même si les doses sont en dessous du seuil toxique, tout simplement par précaution.

Le gluten est notamment retrouvé dans le DOLIPRANE® 500 mg en comprimé ou encore dans le SPASFON® en comprimé. Ces médicaments sont pourtant largement utilisés, surtout en auto-médication. C'est pourquoi lors de la délivrance de médicament à la pharmacie, et devant un patient cœliaque, le pharmacien se devra de regarder la liste des excipients et pourra, le cas échéant, substituer par un autre médicament ne contenant pas de gluten.

Depuis 2010, la tâche a été simplifiée car l'AFSSAPS a rendu obligatoire la mention « amidon de blé » en tant qu'excipient à effet notoire. Les médicaments ne présentant pas cette mention seront consommables par un malade cœliaque.

Il faut cependant rappeler que la substitution se fait au nom du principe de précaution et que l'AFSSAPS ne contre-indique pas la prise de médicament contenant du gluten la dose étant trop faible pour induire les symptômes.

- **Remboursement des produits sans gluten**

Depuis 1996, la Sécurité sociale permet aux malades cœliaques de se faire rembourser une partie de leurs achats de produits sans gluten sous certaines conditions :

- **Les produits** :

Il existe 4 catégories de produits pouvant être pris en charge s'ils répondent à plusieurs critères : les farines, les pains, les biscuits et les pâtes.

  - Ils doivent constituer un mélange de produits. En effet, un produit naturellement sans gluten ne pourra pas être remboursé, il se doit d'être mélangé à d'autres ingrédients pour constituer un produit diététique et apporter un plus par rapport au produit naturel.

  - Il doit être vigneté avec un code barre

- Il doit être codifié au titre de « Produit pour nutrition et matériel d'administration »

- Les modes de distribution possibles sont : par correspondance, en magasins diététiques, en pharmacie, en grandes surfaces ou encore par internet.

➢ **Modalités de remboursement :**

Avant toute chose, le diagnostic de la maladie cœliaque doit être confirmé par une biopsie (cf partie diagnostic). Une fois le diagnostic confirmé, ce sera le médecin traitant qui fera la demande de prise en charge ALD à la sécurité sociale. Lorsque la caisse d'assurance aura accepté la prise en charge ALD, elle enverra un formulaire CERFA N° 10465*01 au patient (annexe 3). Ce formulaire servira de base pour le remboursement. Le patient devra coller les vignettes des produits achetés dessus et y joindre les factures d'achat des produits (certaines caisses ne possèdent pas ce formulaire, le remboursement se fera via une feuille vierge avec les vignettes collées dessus en y joignant toujours les factures).

Cela implique que le patient doit avancer les frais pour se faire rembourser plus tard.

➢ **Prise en charge :**

La maladie cœliaque est normalement prise en charge par la sécurité sociale en temps qu'Affection Longue Durée (ALD) non exonérante (article L.324-1 du code de la Sécurité Sociale), ne faisant pas partie de la liste des 30 pathologies prises en charge à 100%. Cette prise en charge donne droit à une base de remboursement à 60% du tarif de la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR).

Néanmoins, certains médecins de la sécurité sociale acceptent la prise en charge de la maladie cœliaque en temps qu'ALD Hors Liste (code 71-4 du code de la Sécurité Sociale (ALD31)) donnant droit à un remboursement sur la base de 100% du tarif LPPR. Cette prise en charge est acceptée exceptionnellement en cas de complications graves ou de maladies associées à la maladie cœliaque.

Si la prise en charge en tant qu'ALD Hors Liste n'est pas acceptée par le médecin de la sécurité sociale, la prise en charge en temps qu'ALD non exonérante sera automatiquement acceptée.

- **Base de remboursement :**

Pour les adultes et les plus de 10 ans la base de remboursement est de **45,73€** par mois sur le total des « tarifs LPPR ».

Pour les enfants de moins de 10 ans la base de remboursement est de **33,54€** par mois sur le total des « tarifs LPPR ».

Le prix de vente n'a aucun rapport avec le remboursement, uniquement le prix indiqué « tarifs LPPR » est pris en charge.

3) Traitement des complications

Dans la majorité des cas, le RSG permet d'éviter les complications si elles ne sont pas encore apparues ou encore de les faire disparaitre si le patient en présente déjà. Cependant certaines complications peuvent nécessiter un traitement supplémentaire pour améliorer la qualité de vie des malades.

- **Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose**

Le traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose repose, comme dit précédemment, sur le régime sans gluten strict qui permet la normalisation de la minéralisation osseuse après 1 à 2 ans de traitement. Plus le régime sera instauré tôt, plus la normalisation osseuse interviendra rapidement et efficacement.

En plus du RSG, il faudra veiller à avoir un apport suffisant en calcium d'environ 1500mg/j. En cas d'apport insuffisant, une supplémentation en calcium et vitamine D pourra être instaurée.

Dans certains cas de déminéralisation osseuse à risque (femme ménopausée, traitement par corticoïdes…), un traitement par biphosphonate pourra être envisagé si nécessaire après la réalisation d'un bilan phospho-calcique plus poussé[45].

D'autres conseils hygiéno-diététiques viendront accompagner le traitement avec l'arrêt du tabac, la limitation de la consommation d'alcool et l'éviction des exercices physiques à risque de fractures.

- **<u>Traitement de la dermatite herpétiforme</u>**

La dermatite herpétiforme est une dermatose bulbeuse auto-immune représentée par des lésions cutanées importantes sur la face postérieure du corps (dos, fesses, coudes…) associées à un prurit pouvant être très important, capable de nuire à la vie quotidienne du patient. La dermatite herpétiforme n'est pas considérée comme une réelle complication mais plutôt comme une manifestation cutanée de la maladie cœliaque.

Le traitement repose sur la spécialité DISULONE® qui est une association de dapsone et d'oxalate de fer avec une dose d'attaque de 50 à 100mg/j pouvant être augmenté à 200mg/j si besoin chez l'adulte. Chez l'enfant, la dose efficace est de 2mg/j/kg. La dapsone agit sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles en inhibant les fonctions cytotoxiques de ces derniers et l'activité des lysosomes. L'oxalate de fer permet de pallier le risque d'anémie hypochrome lié à l'usage prolongé de la dapsone.

Ce traitement permettra la disparition très rapide (quelques heures) du prurit et la normalisation des atteintes cutanées en quelques jours.

Si le RGS est bien suivi, la posologie pourra être diminuée 6 à 12 mois après le début de RSG suivi d'un arrêt après 28 mois.

- **Traitement de la sprue réfractaire**

La sprue réfractaire est caractérisée par une maladie cœliaque résistante au RSG (cf complication) avec une prolifération anormale des LIEs. Cette résistance va donc entrainer un syndrome de malabsorption important et va empêcher le RSG d'y pallier.

Le traitement de première intention repose sur la corticothérapie à long terme (prednisone, budésonide) pouvant être associé à une nutrition parentérale. Dans 70% des cas, une amélioration clinique sera observable mais l'amélioration des lésions histologiques reste exceptionnelle. Après arrêt des corticoïdes, 1 patient sur 2 reste asymptomatique. Un suivi est tout de même mis en place afin de surveiller la réapparition des symptômes[54].

En deuxième intention, de nombreuses options sont possibles. Des traitements par immunosuppresseur comme l'azathioprine, ciclosporine, méthotrexate ou infliximab (anti-TNF) sont principalement utilisés en cas de corticorésistance, octroyant encore une fois, une bonne amélioration clinique dans la majorité des cas mais pas histologique[54].

Il est également possible de réaliser une greffe de cellules souches autologues. Une technique récente mais qui montre pour le moment de bons résultats[55].

Des recherches sont en cours pour trouver d'autres pistes de traitement pour la sprue réfractaire. Une des pistes prometteuses met en cause la voie de l'IL-15 et son pouvoir anti-apoptotique et prolifératif sur les LIEs. Un futur traitement par inhibiteur de la voie de l'IL-15 pourrait donc être envisageable[56].

- **Traitements complémentaires**

Les principales complications de la maladie cœliaque sont provoquées par le syndrome de malabsorption avec l'apparition de multiples carences (cf complications). Il convient donc de compenser ces carences tout particulièrement en début de RSG.

Une supplémentation est donc envisageable en fer, folates, vitamines B12 ou encore en vitamines liposolubles (ADEK). Le diététicien pourra établir un bilan nutritionnel et déterminer quelles supplémentations sont nécessaires.

Il est également conseillé un régime pauvre en lactose en début de RSG, du fait du déficit en lactase provoqué par l'atrophie villositaire. Le lactose non digéré pourra aggraver les symptômes digestifs de la maladie cœliaque. Une fois la muqueuse rétablie, le lactose pourra être réintroduit dans l'alimentation sans aucun problème.

4) Nouveaux espoirs thérapeutiques

Depuis plus de 60 ans, l'éviction du gluten dans l'alimentation reste le seul traitement efficace dans la maladie cœliaque et permet une disparition des symptômes ainsi qu'une amélioration des lésions histologiques. Cependant, il reste très difficile de le suivre à la lettre, le gluten faisant partie intégrante de notre alimentation de base. La compliance au régime est donc complexe et même en voulant bien faire, il est facile d'en ingérer involontairement. De plus, bien que la sécurité sociale permette un remboursement partiel pour l'achat des produits sans gluten, ce régime est tout de même plus coûteux qu'une alimentation « normale ».

Pour toutes ces raisons, les recherches pour améliorer le traitement de la maladie cœliaque et la vie des patients se sont grandement développées ces dernières années et de nombreuses pistes, qui sont actuellement à l'étude, pourront peut-être voir le jour dans les années à venir et changer radicalement la vie des patients sous RSG.

Les cibles thérapeutiques envisagées sont variées et concernent les différents mécanismes d'induction de la réponse immunitaire responsable des symptômes de la maladie cœliaque. En commençant par la détoxification du gluten alimentaire ou encore la digestion des peptides de gluten immunogénes avant leur passage dans le chorion. Est également étudiée la réduction de la perméabilité intestinale afin de réduire le passage de la barrière intestinale des peptides de gluten. L'induction d'une tolérance au gluten pourra aussi être intéressante. De nombreuses autres options thérapeutiques sont actuellement à l'étude, notamment l'inhibition de la déamidation des peptides de gluten induite par la tTG via des antagonistes. D'autres inhibiteurs

modulants la réponse immune lors de la maladie cœliaque ont également montré de bons résultats (inhibiteur HLA, anti-IL15, anti-TNF…), évoquant un futur prometteur dans le traitement de la maladie cœliaque (figure 23).

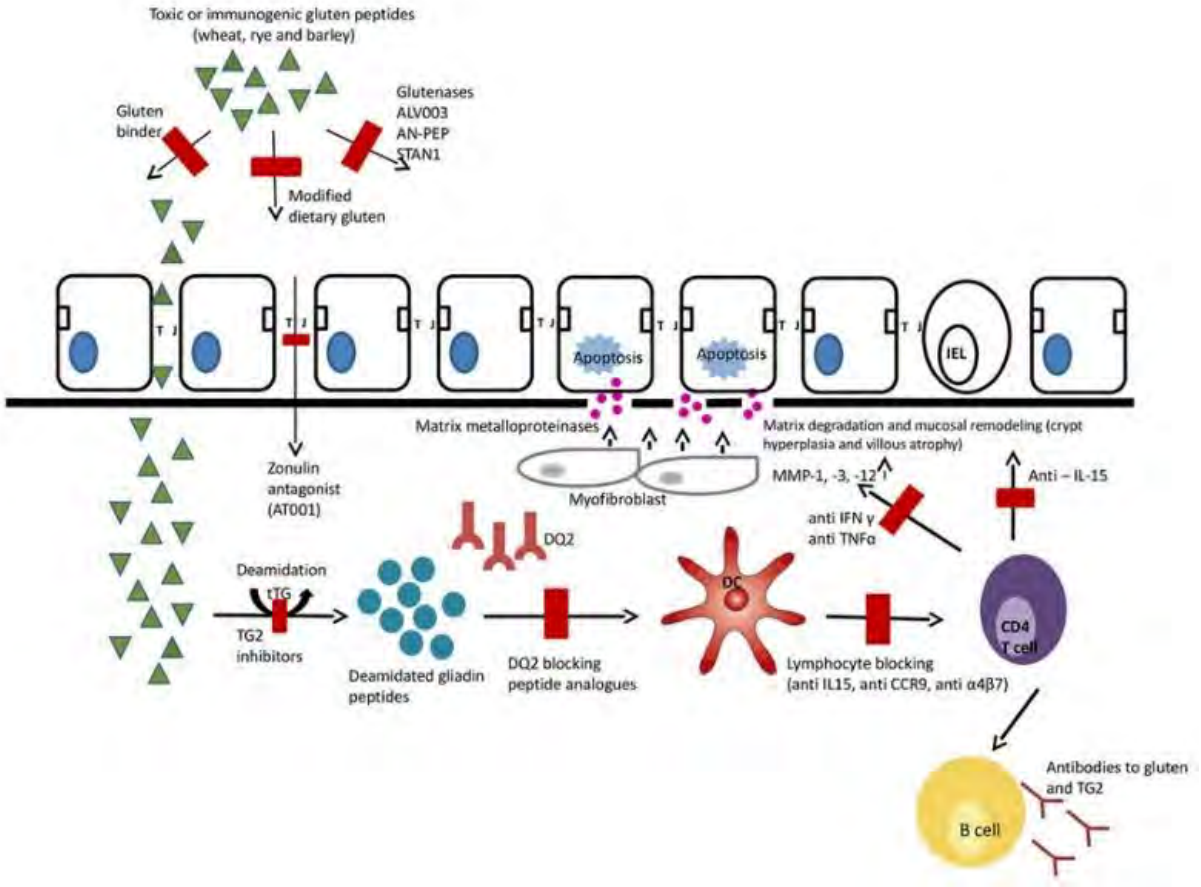


Figure 23 : Pathogénèse de la maladie cœliaque et potentielles futures cibles thérapeutiques [57]

- **<u>Modification alimentaire :</u>**

Cette méthode consiste à modifier les produits alimentaires pour en supprimer le gluten avant l'ingestion par le patient. Pour le moment 2 possibilités sont étudiées :

- <u>Supprimer la toxicité du grain de blé</u> : Cette méthode consiste en la suppression du gène codant pour l'alpha-gliadine du grain de blé, par des méthodes de sélection des plans de blé, couplée à des méthodes de génie génétique permettant de supprimer le locus de l'alpha-gliadine sur le chromosome 6, réduisant ainsi la toxicité du grain de blé sans pour autant en modifier les

propriétés « culinaires ». Cette méthode pourrait permettre aux patients de consommer des produits à base de blé (pain, farine, biscuits…) mais reste tout de même contraignante car le patient devra toujours vérifier que le produit qu'il consomme, provienne de plans de blé décontaminés[58].

- Protéolyse du gluten dans la farine de blé : Le principe de cette méthode consiste en la décontamination de la farine de blé avant la consommation par le patient. Il existe ici 2 procédés en étude.

  Le premier repose sur le traitement de la farine par une bactérie productrice d'acide lactique (*Lactobacilli*). Cette bactérie possède de nombreuses peptidases permettant l'hydrolyse des peptides riches en proline/glutamine du gluten, notamment le peptide 33-mer de la gliadine qui est très immunogène. Une étude en double aveugle a été conduite. Elle compare du pain fabriqué à partir de farines traitées et du pain fabriqué à partir de farines non traitées. Elle a montré une diminution de la perméabilité intestinale pour le groupe de patients traités par le pain fabriqué à base de farine décontaminée. Cependant les résultats n'ont pas pu mener à des conclusions objectives sachant que les patients n'ont été traités que pendant 2 jours[59].

  Le deuxième procédé à l'étude est le traitement de la farine de blé par du lysine-methyl-ester et des transglutaminases microbiennes (mTG) dérivées de bactéries (*Streptomyces mobaraensis)* Ce traitement montre une diminution de la réponse lymphocytaire T mais l'utilisation de la mTG dans la nourriture n'a pas été encore assez étudiée[60].

  Encore une fois cette méthode permettrait aux patients de consommer des produits à base de farine de blé mais resterait contraignante du fait qu'il faudra toujours surveiller que le produit soit fabriqué à partir de farines traitées.

- **Digestion du gluten en intra-intestinal**

Ce procédé met en jeu des endo-peptidases (glutenases) permettant la dégradation des peptides riches en proline/glutamine du gluten à l'intérieur de la lumière intestinale diminuant ainsi son immunogénicité.

Le premier agent est l'ALV003 qui est un mélange de 2 différentes protéases : *la cysteine protéase EP-B2/ALV001* qui dérive de l'orge et la *propyl endopeptidase SC-PEP/ALV002* qui provient d'une bactérie (*Sphingomonas capsulata*)[61]. Une étude en phase 2a (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01255696) a montré que l'ALV003 permettait une réduction considérable du taux de gluten intra-intestinal lors de l'ingestion d'aliments riches en gluten. Ce procédé est bien toléré par l'organisme avec l'absence d'effets indésirables. L'ALV003 permettait une réduction des lésions intestinales ainsi que la diminution du taux d'anticorps spécifiques traduisant une bonne efficacité du produit. Pour étudier plus en profondeur la sécurité et l'efficacité de l'ALV003, une étude de phase 2b randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo est en cours de développement[62].

Un deuxième groupe d'endopeptidase provenant de *l'Aspergillus niger* (AN-PEP) est actuellement à l'étude et a montré sa capacité à dégrader le gluten en intra-intestinal chez la souris. Une étude de phase 1 / 2 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00810654) chez des patients cœliaques bien traités par RSG a montré une bonne tolérance du produit lors de l'ingestion de gluten[63].

Un dernier groupe d'enzymes actuellement en étude de phase 1 / 2 appelé STAN1 a été développé et montre des propriétés un peu plus modestes en terme de détoxification du gluten[64].

- **<u>Intégrité des jonctions serrées de l'intestin :</u>**

Dans la majorité des cas, une augmentation de la perméabilité intestinale est observée dans la maladie cœliaque. Cette perméabilité résulte de la liaison des peptides de gliadines sur les récepteurs aux chimiokines CXCR3. Suite à la reconnaissance des peptides de gliadines par ce récepteur, s'ensuit une activation de la voie de la Zonuline, une molécule capable d'augmenter la perméabilité paracellulaire. Cette perméabilité augmentée va donc accroître le taux de peptides toxiques qui vont arriver dans la *lamina propria* et donc augmenter la toxicité du gluten.

Pour contrer cet effet, une molécule a été développée : l'acétate de Larazotide. Cet octapeptide synthétique, dérivé de la *Zonula occludens* du *Vibrio cholerae*, permet un

réarrangement des filaments d'actines, une redistribution des protéines d'adhérence, et un resserrement des jonctions entre les cellules épithéliales permettant logiquement de réduire la perméabilité intestinale induite par le gluten[65] [66]. Une étude de phase 1 a montré que la sécurité du larazotide est comparable à celle du placebo et a également mis en évidence des effets bénéfiques sur la perméabilité intestinale lors de l'exposition au gluten. Cependant, des études de phase 2a et 2b ont montré que la perméabilité intestinale n'était pas affectée par le larazotide bien qu'une diminution des symptômes a été observée. Une étude plus récente de phase 2b réalisée sur des patients sous RSG, mais présentant toujours des symptômes, a été réalisée et a montré une diminution sur l'apparition des symptômes et sur leur persistance.[67]. Cette étude va maintenant passer en phase 3.

- **<u>Inhibition de la TG2</u>**

Comme vu précédemment (cf partie physiopathologie), la TG2 joue un rôle très important dans l'apparition des symptômes de la maladie cœliaque.

Des études ont été menées chez la souris et *in vitro* avec des biopsies intestinales de patients cœliaques en utilisant des inhibiteurs de la TG2 qui permettent de diminuer la déamidation des peptides de gliadine par la TG2, réduisant ainsi la présentation de l'antigène par les CPAs et donc par conséquent, la cascade inflammatoire qui en découle[68]. Deux molécules sont actuellement à l'étude, la Cystamine et l'Elafine.

La Cystamine est un inhibiteur compétitif de la TG2. Elle a montré une bonne biodisponibilité et une faible toxicité.

L'Elafine est la voie la plus prometteuse. C'est une molécule naturellement présente dans l'organisme, mais en faible quantité chez les patients cœliaques. Cette molécule est capable d'inhiber la TG2. Une bactérie capable de sécréter l'Elafine au niveau intestinal a été mise au point (*Lactococcus lactis*) et montre des résultats très encourageants *in vitro* et chez la souris[69].

Des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir les possibilités de ces pistes mais laissent entrevoir de très bons espoirs.

- **Inhibiteur de HLA-DQ2 et DQ8**

Les molécules de HLA-DQ2 et DQ8 présentent les peptides de gliadines au niveau des CPAs, ce qui résulte en l'activation des lymphocytes T et le déclenchement de toute la cascade inflammatoire responsable des symptômes dans la maladie cœliaque.

Des analogues des peptides de gliadine spécifiques, non toxiques et de haute affinité pour les molécules de HLA-DQ2 et DQ8, ont été développés et sont en étude préclinique. Ils ont montré une capacité à inhiber l'activation des lymphocytes T par le gluten[70] [71]. Cependant, des études plus approfondies sont nécessaires avant le passage en phase clinique, pour déterminer leur spécificité afin qu'ils n'interfèrent pas avec d'autres molécules de HLA de type 2 qui jouent un rôle extrêmement important dans le système immunitaire en particulier dans l'immunosurveillance.

- **Induction d'une tolérance au gluten**

Cette méthode, basée sur le même principe que la désensibilisation utilisée pour différentes allergies courantes, pourrait être extrêmement intéressante. En effet, c'est la seule qui agit en amont du développement de la maladie et pourrait être utilisé chez les patients à risque et même chez les patients déjà atteints de la maladie cœliaque. Cette thérapie est basée sur un vaccin, le Nexvax2. Des études de phase 1 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00879749) ont été réalisées et ont montré que le vaccin était bien toléré par des patients cœliaques sans symptômes[72]. Des études complémentaires sont nécessaires mais laisse percevoir un véritable espoir.

Une autre méthode, déjà étudiée dans diverses maladies auto-immunes, est mise à l'étude pour la maladie cœliaque (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00671138). Il s'agit de l'infection par un parasite ankylostome (*Necator americanus*) qui permettrait de réguler la réponse immune. Une étude en double aveugle a été réalisée mais n'a pas montré de résultats significatifs pour le moment[73].

- **<u>Ciblage de molécules impliquées dans la réponse immunitaire</u>**

De nombreuses molécules sont impliquées dans la cascade inflammatoire responsable de l'apparition des symptômes de la maladie cœliaque. C'est donc logiquement que certaines d'entre elles ont été étudiées en tant que potentielles cibles thérapeutiques.

  - IL-15 : l'interleukine-15 est une des molécules les plus importantes responsables de l'inflammation et des dégâts intestinaux de la maladie cœliaque[74]. Elle est produite en excès dans la maladie cœliaque par les entérocytes et les cellules de la lamina propria[17 25]. Elle exerce un effet anti-apoptotique sur les lymphocytes intra-épithéliaux (LIEs) facilitant ainsi la réponse inflammatoire[75]. Un anticorps anti-IL-15 a été développé (AMG714) et a montré qu'il était capable d'induire l'apoptose des LIEs chez les souris génétiquement modifiées produisant de l'IL-15 humaine[56]. L'IL-15 est envisagée comme cible thérapeutique dans la maladie cœliaque réfractaire et dans les lymphomes-T associés, d'autant plus que l'IL-15 est responsable de la prolifération des lymphocytes malins. Une étude de phase 2 a montré une utilité de l'AMG714 pour d'autres maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis, mais aucune étude clinique n'a encore été réalisée concernant un antagoniste de l'IL15 dans la maladie cœliaque.
  - TNFalpha (TNFα) : cette molécule est capable de réguler la sécrétion de métalloprotéases (MMP) qui résulte en un remodelage anormal de la muqueuse intestinale[16]. Les anticorps monoclonaux contre le TNFα (infliximab, adalimumab) sont communément utilisés dans d'autres maladies inflammatoires intestinales ainsi que certaines maladies auto-immunes. Bien que l'efficacité n'ait pas été démontrée pour la maladie cœliaque à symptomatologie classique, l'infliximab est actuellement utilisé dans le traitement de la sprue réfractaire (cf partie sprue réfractaire).
  - IFN-gamma (IFNγ) : un anticorps anti-IFNγ a été développé, le fontolizumab. Il a premièrement été développé pour les maladies inflammatoires de l'intestin et a montré une bonne tolérance en étude de

phase 2 mais n'a pas montré de réponse clinique significative et a donc été abandonné[76].

- CCR9 : CCR9 est un récepteur de chimiokine exprimé à la surface des lymphocytes T de l'intestin, il régule leur recrutement dans la lamina propria[77]. Une étude de phase 2 a été réalisée avec un antagoniste de ce récepteur : CCX282-B sur des biopsies de patients cœliaques et les résultats ont montré une bonne tolérance mais d'autres études sont nécessaires pour établir l'efficacité de ce produit dans le traitement de la maladie cœliaque[78].
- Anti-CD20 : CD20 est également un récepteur activateur des lymphocytes qui est actuellement ciblé en tant que traitement efficace contre les lymphomes B, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaque grâce à des anticorps monoclonaux tel que le Rituximab, le Tositumomab et l'Ibritumomab. Ces anticorps ont été approuvés pour des essais cliniques pour la maladie cœliaque mais aucune étude n'a encore été réalisée à ce jour[79].

- **<u>Corticostéroïdes</u>**

Corticostéroïdes : Les corticoïdes sont largement utilisés lors de maladie inflammatoire chronique, cependant leur panel d'effets indésirables (ostéoporose notamment) rend leur utilisation délicate dans la maladie cœliaque. Ils sont actuellement à l'étude pour leur rôle anti-inflammatoire dans la maladie cœliaque et certains sont déjà utilisés dans le traitement de la sprue réfractaire comme la prednisone ou le budésonide (cf partie traitement de la sprue réfractaire).

- Le budésonide : est un corticoïde d'action locale et a montré d'excellents résultats chez les patients cœliaques sous RSG ayant un syndrome de malabsorption. Administré à 6 mg/j il permet d'inhiber la surexpression des molécules de HLA-DR, inhiber la voie des cyclooxygénases ainsi que l'expression de ICAM-1[80].

- Prednisolone : une étude de phase 2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01045837) sur 4 semaines a également montré les effets bénéfiques de la prednisolone sur les symptômes cliniques et les lésions intestinales de la maladie cœliaque en supplémentation du régime sans gluten[81].
- Mésalazine (5-ASA): actuellement utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique, c'est une molécule très bien tolérée. Elle inhibe de nombreuses interleukines et permet une inhibition du recrutement et de la prolifération des lymphocytes B et T[82] [83]. Son utilisation dans la maladie cœliaque a uniquement été rapportée dans certains rapports de cas comme étant bénéfique, mais aucune étude plus poussée n'est en cours pour le moment.

PARTIE 2 : TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX

Introduction

Les troubles fonctionnels intestinaux (« TFI »), également appelés « syndrome de l'intestin irritable (SII) », désigne une pathologie intestinale chronique dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore tout à fait élucidés. Les connaissances actuelles montrent qu'il s'agit d'une affection multifactorielle associant : une hypersensibilité viscérale, une anomalie de la motricité digestive ainsi qu'une altération de la perméabilité intestinale. Les chercheurs parlent d'un axe « cerveau – intestin » (« brain-gut » axis), qui sous l'influence du microbiote intestinal et de la sécrétion locale de sérotonine contribue à l'hypersensibilité viscérale et aux altérations du transit [84].

Le SII se manifeste par des douleurs ou un inconfort abdominal, des ballonnements ainsi que des troubles du transit : diarrhée, constipation ou alternance des deux.

Son diagnostic est clinique et repose sur les critères de Rome, dernière version en date (mai 2016)[85] [86], sous réserves d'élimination des symptômes d'alarme.

Le retentissement sur la vie du patient peut être important : altération de la vie sociale et professionnelle, coût de prise en charge élevé, pas de traitement curatif en vue…

Aujourd'hui, le traitement repose surtout sur la prise en charge des symptômes : utilisation d'anti-spasmodiques, d'anti-diarrhéiques, de laxatifs…, mais ces traitements sont souvent insuffisants. L'alimentation pourrait jouer un rôle dans l'amélioration des symptômes.

I) Epidémiologie

En France, la dernière étude de prévalence date de 2004 : selon les critères de Rome, la prévalence était alors de 4.7 % avec une majorité de femmes atteintes (2/3 des patients)[87]. Les 40-50 ans sont les plus concernés[88].

Dans le monde, une étude de grande envergure réalisée en 2003 dans 8 pays incluant plus de 42 000 patients rapporte en Europe une prévalence du SII de 11.5 % et de 14% aux Etats-Unis [89].

En somme, on pourrait aujourd'hui estimer à 8 % la prévalence du SII pour une population d'un pays européen industrialisé.

Les TFI seraient le motif de consultation dans 10 à 15 % des consultations chez le médecin généraliste et de plus d'une consultation sur trois chez un gastro-entérologue[90].

Cependant, l'incidence des TFI est très largement sous-estimée du fait de l'hétérogénéité des symptômes qui ne sont pas les mêmes chez tous les patients rendant difficile le diagnostic. De plus, la consultation chez le médecin pour des troubles intestinaux n'est pas systématique rendant encore plus compliqué l'évaluation de l'impact des TFI.

II) Physiopathologie/symptomatologie :

Depuis longtemps maintenant, les troubles fonctionnels intestinaux sont caractérisés par un critère multifactoriel associant deux types de symptômes prédominants identifiés par les critères de Rome (voir partie diagnostic) : une hypersensibilité viscérale et une altération de la motricité intestinale (augmentation avec diarrhée / diminution avec constipation / alternance des deux) (figure 24).

Figure 24 : Les trois différents sous-groupes symptomatologiques des TFI [91]

Ces deux symptômes représentent la base physiopathologique des TFI. Cependant, plus récemment, ont été découverts d'autres aspects physiopathologiques pouvant aboutir à l'apparition des TFI comme par exemple des troubles du système immun, des anomalies sérotoninergiques au niveau intestinal, l'augmentation de la perméabilité intestinale, certaines perturbations du microbiote intestinal ou encore de nombreux facteurs psychologiques.

Ces symptômes évoluent le plus souvent au long cours, avec des phases de poussées et des phases de rémission.

1) L'hypersensibilité viscérale :

C'est un symptôme clé des TFI présent chez 50 à 60% des malades. Elle est définie par un abaissement du seuil de perception de la douleur au niveau intestinal, permettant aux personnes atteintes de percevoir certains phénomènes physiologiques intestinaux normaux comme douloureux comparés aux personnes saines, telles les contractions intestinales ou encore la distension intestinale par les gaz (figure 25).

Cette hypersensibilité est retrouvée de façon plus importante dans les formes diarrhéiques (environ 80%) par rapport aux patients constipés.

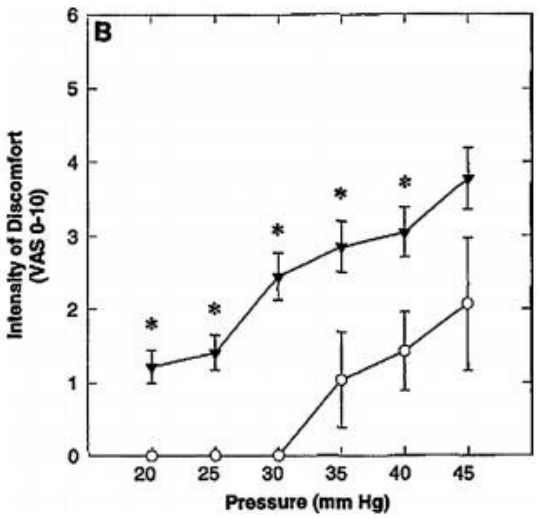


Figure 25 : Etude du seuil de perception de la douleur viscérale (ronds = témoins ; triangles = patients) [92]

Cette hypersensibilité est essentiellement retrouvée au niveau intestinal mais peut également s'étendre à la partie digestive haute provoquant une dyspepsie douloureuse ou un pyrosis fonctionnel souvent retrouvés chez les patients atteints. La sensibilité somatique n'est, quant à elle, pas affectée.

Dans certains cas plus rares, l'hypersensibilité peut être retrouvée au niveau bronchique avec des manifestations asthmatiformes, vésicales avec l'apparition de pollakiurie et un tableau de cystite sans infection urinaire identifiable, ou encore aux niveaux musculaire et articulaire avec le développement d'une fibromyalgie.

Les mécanismes impliqués dans cette hypersensibilité ne sont pas encore tous élucidés, mais de très bonnes pistes ont cependant été identifiées.

- **<u>La sensibilisation des neurones afférents :</u>**

Des études ont montré un lien entre les changements de l'épithélium intestinal provoqués par une inflammation aigüe lors d'une infection au niveau du tractus gastro-intestinal et une sensibilisation accrue au niveau central et périphérique provoquant une hyperalgie[93].

En général, la sensibilisation intestinale est transitoire et revient à la normale après la résolution de l'état inflammatoire.

Des biopsies de patients atteints de TFI ont cependant montré un remodelage neuronal de l'épithélium intestinal[94]. Ces changements au niveau neuronal sont suspectés de modifier la réponse aux stimuli viscéraux et d'altérer la libération des neuropeptides au niveau intestinal provoquant une inflammation locale[95]. De plus amples études sont nécessaires pour établir un lien concret entre cette inflammation et l'augmentation de la sensitivité viscérale responsable des épisodes de douleur abdominale dans les TFI.

- **<u>Microbiote et infection :</u>**

Une étiologie microbienne pour les symptômes de douleur abdominale en général a longtemps été suspectée, notamment l'infection à *Helicobacter pylori* pouvant être responsable des symptômes de douleur intestinale « Irritable Bowel Syndrom-like » (IBS-like) suite à une infection gastro-intestinale[96].

Les chercheurs ont donc étudié cette hypothèse dans le cadre plus précis des TFI et plusieurs études ont montré que dans 1 cas sur 10 pour des patients atteints de TFI, l'apparition des premiers symptômes serait liée à une infection virale ou bactérienne du tractus gastro-intestinal[97]. Ces études ont également mis en avant des facteurs de risque de développer ces « TFI post-infectieux » tels que le sexe féminin, la durée de l'infection intestinale, la présence de certains facteurs psychologiques lors de l'infection (le stress, l'anxiété ou encore la dépression).

A côté de ces « TFI post-infectieux », d'autres mécanismes impliquant des micro-organismes et l'apparition des symptômes dans les TFI, notamment le microbiote intestinal, ont été mis en avant[98] [99].

Une surcroissance de la population bactérienne du microbiote au niveau de l'intestin grêle (Small Intestinal Bacteria Overgrowth = SIBO) a été observée dans les TFI. Cette surcroissance étend la flore du colon à l'iléon et parfois même jusqu'au jéjunum distal (figure 26). Cette colonisation bactérienne augmente la zone de fermentation et donc

la production de gaz provoquant des sensations de ballonnements accrues ainsi que des douleurs intestinales bien connues dans les TFI[100].

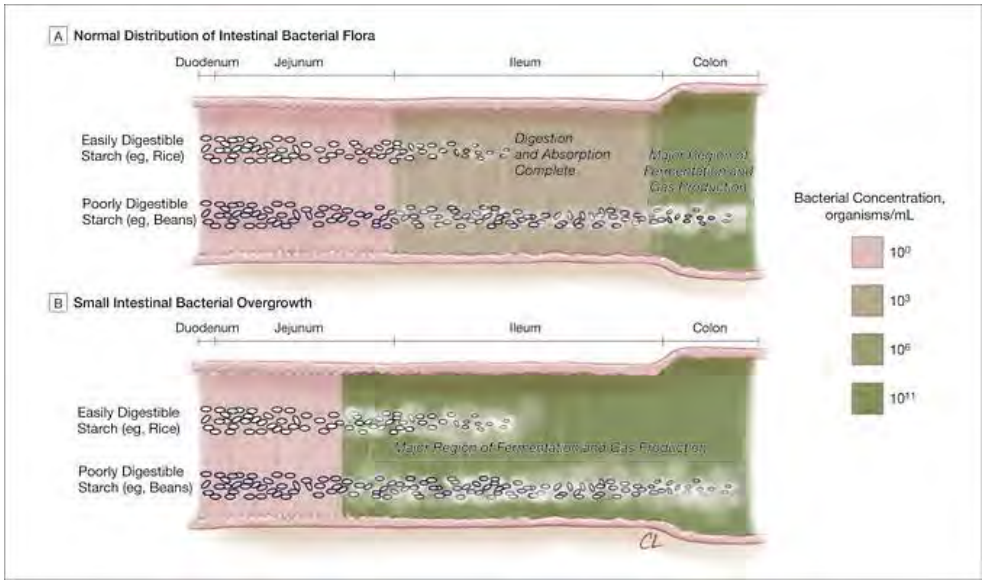


Figure 26 : Distribution de la flore intestinale chez les témoins sains et les patients atteints de SIBO [100]

Une dysbiose de la flore colique a également été mise en avant. L'anomalie la plus constamment rapporté est un excès de Firmicutes (*Faecalibacterium*, *Acetititomaculm*…) pouvant être associé ou non à une diminution des *Bactéroïdes*. Une augmentation du rapport *Firmicutes*/*Bactéroïdes* a notamment été remarquée chez les patients atteints de C-SII associé à un état dépressif. Une augmentation des *Bactéroïdes* et des *Clostridium* associé à une réduction de *Bifidobactérium* a également été mise en avant chez les patients atteints de D-SII[101].

Le rôle du microbiote dans les pathologies gastro-intestinales, dont les TFI, est beaucoup plus étudié qu'il y a encore quelques années et son implication est de plus en plus évidente. Bien qu'un lien entre le microbiote intestinal et l'altération de la fonction gastro-intestinale et de la perception de la douleur chez les patients atteints de TFI soit suspecté[102], des études plus poussées sont nécessaires pour établir une relation causale définitive.

- **<u>Activation immunitaire de l'épithélium intestinal :</u>**

Une autre piste actuellement suspectée dans l'apparition de l'hypersensibilité dans les TFI serait une altération des interactions de la muqueuse intestinale avec les neurones afférents dues à une activation immunitaire excessive au niveau de l'épithélium intestinal.

Des changements immunitaires ont été observés dans des muqueuses de patients atteints de TFI mais ne sont pas identifiables comme provenant d'une inflammation car aucune infiltration leucocytaire ni aucune augmentation de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires n'a été observée.

La sécrétion accrue de neuropeptides par les fibres nerveuses sensitives (substance P, CGRP), la libération de molécules médiatrices des mastocystes de la muqueuse intestinale (sérotonine, histamine, protéases…) ou encore la libération de NGF (Nerve Growth Factor) ont été impliquées dans la sensibilisation des neurones afférents ainsi que dans des changements morphologiques de l'innervation au niveau du colon pouvant expliquer la présence d'une hypersensibilité[93].

Des études portant sur les TFI ont montré une légère augmentation du nombre de cellules immunitaires au niveau de la muqueuse du colon, en particulier dans les « TFI post-infectieux »[87 103].

Cette piste physiopathologique est largement controversée, en particulier par une étude comparant le traitement par la prednisolone et un placebo chez des patients atteints de « TFI post-infectieux »[104]. La prednisolone permettrait une normalisation de l'activation immunitaire sans pour autant atténuer les symptômes.

La difficulté de montrer une corrélation claire entre l'activation immunitaire de la muqueuse intestinale et l'apparition des symptômes dans les TFI est due au caractère hétérogène et non spécifiques des symptômes des TFI.

La piste n'est pour autant pas mise de côté et il est fortement possible que l'activation immunitaire de la muqueuse intestinale joue un rôle dans l'apparition des symptômes dans un certain groupe de patient, ou nécessite d'autres facteurs.

- **Mastocytes :**

Les mastocytes sont des cellules granuleuses impliquées dans de nombreux processus physiologiques comme certaines réactions immunitaires (inflammation, défense, hypersensibilité de type 1) et sont présents dans la muqueuse intestinale. Ils peuvent être activés par différentes immunoglobulines, neuropeptides ainsi que certaines cytokines. Une fois activés, ils possèdent un arsenal varié de molécules pouvant être sécrétées afin de produire une réponse adaptée aux stimuli (histamine, sérotonine, Corticotrophin-releasing-Hormone (CRH), protéases…).

Une augmentation du nombre de mastocytes et de leur densité, des altérations dans les interactions mastocytes-cellules nerveuses ainsi qu'une augmentation de la libération des molécules produites par les mastocytes ont été observées sur des biopsies de patients atteints de TFI[105] [106]. Ces anomalies ne sont cependant pas spécifiques des TFI et sont observées dans plusieurs autres pathologies (sclérose en plaques, arthrite rhumatoïde, dermatite atopique, migraines…).

Etant donné ces anomalies, des antagonistes spécifiques de certaines molécules (histamine, sérotonine, CRH, protéases) ont été proposés ou même étudiés comme potentiel traitement des TFI (cf partie Traitements et partie Nouveaux espoirs thérapeutiques)[107].

Une autre hypothèse étudiée est que les mastocytes, même en nombre et en densité normale, pourraient réagir de manière anormale aux stimuli.

La relation entre une anomalie des mastocytes et l'apparition de symptômes dans les TFI n'est pas encore démontrée de manière certaine par manque d'études sur le sujet, mais laisse tout de même entrevoir un bon espoir thérapeutique.

- **Rôle de la sérotonine :**

De nombreuses études montrent une altération au niveau des neurotransmetteurs, notamment la sérotonine, dans les TFI. En effet, la sérotonine trouve ses réserves majoritairement au niveau intestinal (95% contre 5% dans le Système Nerveux Central (SNC)) et provoque une stimulation de la sécrétion intestinale, du reflex péristaltique intestinal et induit également des symptômes retrouvés dans les TFI tels que des

douleurs abdominales, des ballonnements, des nausées, des vomissements. Ces études suggèrent également une augmentation du niveau de sérotonine dans le plasma et dans le colon des patients atteints[108].

Encore une fois, cette piste nécessite d'être approfondie, même si l'implication de la sérotonine dans l'apparition des symptômes des TFI ne fait plus aucun doute.

- **Perméabilité intestinale :**

Une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal a été montrée chez les patients atteints de TFI. Cependant le rôle physiopathologique de cette augmentation n'a pas encore été prouvé[109 110].

Les produits des mastocytes, telles que la CRH et les protéases ont été impliqués dans les changements de la perméabilité intestinale[111] ainsi que dans la sensibilisation des voies de la douleur[112] remettant encore une fois en cause le rôle des mastocytes dans les TFI.

Cependant une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal a également été observée chez des patients sains et il est probable que cette anomalie puisse provoquer des symptômes dans un groupe de patients et qu'elle nécessite des facteurs associés pour d'autres.

L'étiologie de l'hypersensibilité intestinale dans les TFI n'est pas encore précisément identifiée, bien que de nombreuses pistes physiopathologiques soient étudiées à l'heure actuelle.

2) Troubles de la motricité intestinale :

Les troubles de la motricité intestinale ont également une place très importante dans la symptomatologie des TFI. Ces troubles ne concernent pas uniquement la motilité du colon mais sont également présents au niveau de l'intestin grêle.

Il existe trois principaux groupes symptomatologiques (figure 24) :

- La forme diarrhéique prédominante caractérisée par une accélération du transit : **D-SII**
- La forme avec constipation prédominante caractérisée par un ralentissement du transit : **C-SII**
- La forme avec alternance diarrhée/constipation : **M-SII**

Dans les 3 cas, ces modifications de la motricité intestinale vont altérer le transit des gaz et du bol alimentaire provoquant des sensations d'inconfort, de ballonnement et dans certains cas vont augmenter les palpitations intestinales.

Tous ces symptômes qui découlent des troubles de la motricité ont mené des chercheurs à se demander si l'hypersensibilité retrouvée dans les TFI était liée aux troubles de la motricité.

Pour répondre à cette question, une étude a été effectuée en perfusant dans la lumière intestinale un gaz inerte (l'azote) chez des patients atteints de TFI et chez un groupe de témoins[113]. Pendant la perfusion, la motricité intestinale était mesurée au niveau duodénal et jéjunal. Les résultats ont montré que les patients atteints de TFI ressentaient plus de douleur et d'inconforts comparés au groupe témoin et que l'injection d'atropine faisait disparaitre la différence avec les témoins. Bien que l'hypersensitivité fût bien plus présente chez les patients atteints de TFI, la motricité intestinale mesurée chez les 2 groupes de patients était la même. Cette étude montre donc que la symptomatologie induite par l'hypersensibilité parait être indépendante des manifestations motrices.

Cependant, les troubles de la motricité peuvent entrainer une augmentation des troubles sensitifs. En effet, une diminution de la motricité va diminuer l'évacuation des gaz intestinaux provoquant ainsi des ballonnements pouvant être responsables de douleur et d'inconfort aggravant l'hypersensibilité basale des patients atteints de TFI. De même pour la forme diarrhéique, une augmentation du transit va augmenter le nombre de contractions musculaires et de spasmes intestinaux pouvant également être responsable de douleurs.

Bien que l'hypersensibilité et les troubles moteurs soient en grande partie responsables de la symptomatologie des TFI, il est maintenant acquis que certains

facteurs psychologiques jouent également un rôle important dans l'apparition ainsi que sur l'aggravation des symptômes.

3) Facteurs psychologiques :

Environ 40 à 60% des patients atteints de TFI présentent des troubles psychologiques tels que la dépression, l'anxiété, le stress…Cependant, la prévalence des symptômes psychologiques chez les patients atteints de TFI par rapport à la population générale n'est pas plus élevée.

Une corrélation a été établie entre un historique traumatisant violent chez le patient (physique, sexuelle ou émotionnel) avec la sévérité des symptômes. Plus de la moitié des patients qui sont suivis médicalement pour des TFI reportent des événements stressants coïncidant ou précédant l'apparition des symptômes.

Le stress est maintenant connu depuis longtemps pour altérer la fonction gastro-intestinale. Les chercheurs pensent que le système limbique (la zone du cerveau responsable de la perception et de l'interprétation du stress) serait fortement impliqué. En effet, l'induction d'un stress modéré chez le rat permet une libération de CRH (Corticotrophin Releasing Hormon) et il est montré que les patients atteints de TFI présentent une réponse accrue au niveau colique à ce facteur.

Bien que les TFI n'impliquent pas le pronostic vital, cette pathologie affecte tout de même le quotidien des patients de manière importante et peut altérer leur mode de vie. Même si, comme vu précédemment, les symptômes se restreignent de manière générale au tractus gastro-intestinal (douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie, troubles de la motilité…) d'autres symptômes plus impactant peuvent se manifester pouvant être mal supportés par le patient (migraines, fatigue chronique, myalgie, douleur de dos…).

Plus le diagnostic sera effectué tôt, plus les symptômes pourront être pris en charge rapidement.

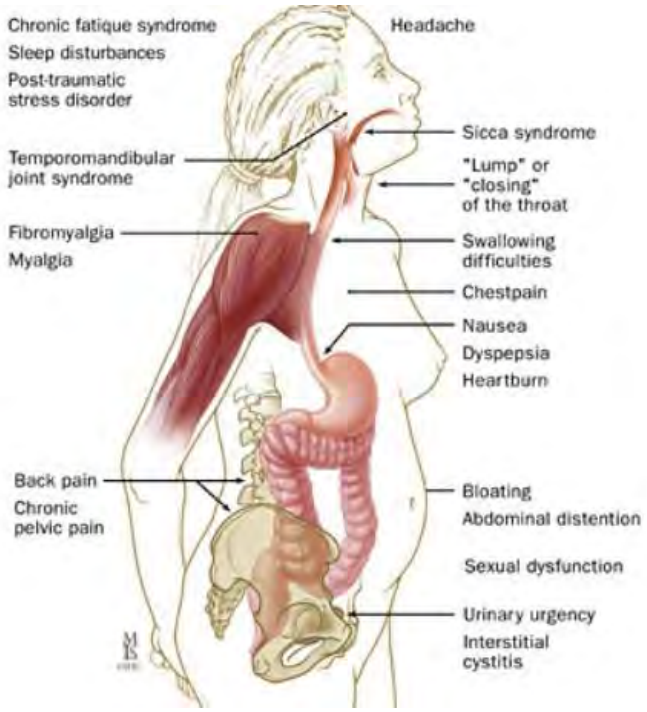


Figure 27 : symptomatologies des TFI [91]

III) Diagnostic :

Actuellement le diagnostic des TFI reste compliqué au vu de la grande **hétérogénéité des symptômes** selon les patients ainsi que leur **caractère instable dans le temps.**

Néanmoins, la fondation *Rome Fundation,* qui regroupe des chercheurs en gastro-entérologie du monde entier a mis au point une classification, appelée critère de Rome (le 4ème volume étant disponible depuis mai 2016), permettant un diagnostic positif des TFI sans nécessairement recourir à des examens complémentaires plus poussés.

- **Critère de Rome IV (Mai 2016):**

Ils sont définis par des douleurs abdominales survenant au moins 1 jour par semaine durant les 3 derniers mois, associés avec au moins 2 des critères suivant :

- Amélioration par la défécation

- Survenue associée à une modification de la fréquence des selles

- Survenue associée à une modification de la consistance des selles.

Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol (voir figure 28) :

- SII avec constipation prédominante (C-SII)
- SII avec diarrhée prédominante (D- SII)
- SII avec alternance diarrhée-constipation (M-SII)
- SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du C-SII, DSII ou M-SII.

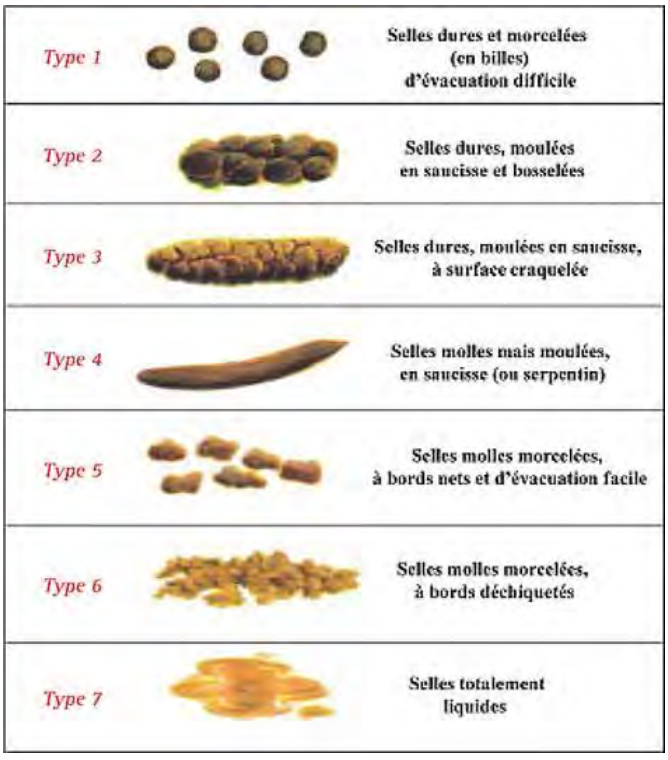


Figure 28 : échelle de bristol [114]

Ces critères diagnostics soulignent l'importance d'un interrogatoire précis du patient recherchant :

- La symptomatologie

- L'ancienneté des symptômes
- Tableau psychologique du patient (stress, anxiété, dépression…)
- Des critères de gravité (voir tableau 6)
- Recherche d'antécédents personnels et familiaux notamment de cancers digestifs pouvant être responsables de tableau symptomatologique identique.

• Début de la symptomatologie après 50 ans
• Début récent de la symptomatologie
• Perte de poids involontaire
• Symptomatologie nocturne
• Antécédents familiaux de cancer colorectal, de maladie cœliaque, de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)
• Anémie
• Rectorragie
• Prise récente d'antibiotique
• Présence de masse au niveau rectale/abdominale
• Présence de marqueur de syndrome inflammatoire
• Fièvre

Tableau 5 : Critères de gravité des pathologies digestives [115]

Le rôle du médecin est ici essentiel. L'interrogatoire a une importance capitale pour le diagnostic et doit être réalisé systématiquement afin d'avoir toutes les informations nécessaires au bon diagnostic. Il est également important de rechercher des prises récentes de médicament susceptibles de reproduire certains symptômes des TFI comme les anti-spasmodiques, des modificateurs du transit, anti-dépresseurs.

En plus de l'interrogatoire, le médecin réalisera également un examen clinique complet à la recherche de douleur au niveau des fosses iliaques, du colon, ainsi que la présence de ballonnements.

Le diagnostic de TFI pourra être posé en cas d'absence de critère de gravité avec un examen clinique normal et ceci sans réalisation d'examen complémentaire.

- **Examens complémentaires**

Ces derniers peuvent parfois être nécessaires en cas de doute, car comme vu précédemment, le diagnostic des TFI repose en majorité sur des critères d'élimination et peut parfois être compliqué.

Ces examens ont pour but d'éliminer toutes autres causes susceptibles de provoquer les symptômes.

L'objectif du clinicien va alors être d'établir un diagnostic en ayant recours au plus petit nombre d'examens complémentaires possibles, d'une part pour leur coût au niveau de l'assurance maladie et d'autre part pour l'aspect traumatisant chez les patients souvent très anxieux dans le cadre de cette pathologie.

Examens biologiques :

Des tests biologiques simples (NFS, CRP…) peuvent être utiles afin de rediriger si nécessaire vers une exploration morphologique.

Un examen parasitologique des selles peut également être effectué.

Un dosage de la TSH pourra être prescrit en présence de diarrhée à la recherche d'hyperthyroïdie.

Des études ont montré que la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients atteints de TFI était 4 fois supérieure par rapport aux sujets sains[116]. Une recherche d'anticorps anti-tTG ou anti-EM est donc pertinente notamment pour les D-SII.

Coloscopie :

La coloscopie n'est pas réalisée en première intention et est surtout effectuée en présence de critères de gravité (voir tableau 5), en cas de NFS anormale ou en présence d'un syndrome inflammatoire. Elle a pour but de rechercher des lésions organiques (notamment maligne) au niveau du colon ou dans la région iléale terminale.

Des biopsies peuvent être effectuées en cas de diarrhée à la recherche de colite microscopique.

Autres explorations :

Une endoscopie digestive haute peut être réalisée en présence de symptômes dyspeptiques (cf symptomatologie) et permet, en cas de diarrhée, de réaliser des biopsies duodénales afin d'exclure une atrophie villositaire entre autre retrouvée dans la maladie cœliaque.

Une échographie abdominale peut également être effectuée en cas de symptômes compatibles avec une affection biliaire, pancréatique ou rénale.

Un dosage de la calprotectine fécale, peut également être réalisé comme diagnostic différentiel pour les maladies inflammatoire chroniques intestinales. Cette molécule est un biomarqueur permettant de discriminer avec sensibilité et spécificité la présence de lésions au niveau des muqueuses intestinales (présents lors de MICI par exemples) d'un syndrome fonctionnel (comme les TFI). La valeur est normalement basse dans les TFI (<50 µg/g de selles).

IV) Prise en charge et traitement :

Une fois le diagnostic de troubles fonctionnels intestinaux posé, le malade devra être pris en charge afin d'instaurer un traitement.

Le traitement repose sur 2 piliers fondamentaux :

- L'éducation thérapeutique
- Traitement médicamenteux.

L'éducation thérapeutique, comme pour la maladie cœliaque, prend une place très importante dans la prise en charge des TFI. En effet, le malade est souvent peu informé sur sa maladie et cela amplifie les effets de stress/anxiété/dépression déjà majoritairement présents dans le cadre des TFI. Elle permettra aussi l'implémentation d'un régime (cf partie prise en charge du patient). Elle a pour but général d'améliorer la connaissance du patient sur sa maladie et de lui procurer les conseils hygiéno-diététiques à adopter afin de réduire efficacement les symptômes.

Le traitement médicamenteux a pour but de réduire les symptômes perçus par le patient afin d'améliorer sa qualité de vie.

1) Prise en charge du patient

Les professionnels de santé (médecin, pharmacien) jouent un rôle majeur dans la prise en charge des TFI. Ils ont pour rôle d'éduquer le malade vis-à-vis de sa pathologie, de le rassurer et de le suivre tout au long de son traitement en apportant des conseils hygiéno-diététiques.

Régime alimentaire

Bien que les modifications du régime alimentaire jouent un rôle important dans la survenue ou la disparition des symptômes, aucun argument formel pour un régime précis n'a été identifié. Les intolérances sont extrêmement variables d'un individu à l'autre et un régime efficace pour un patient donné ne le sera possiblement pas pour un autre. C'est pourquoi l'aide d'un diététicien est fortement recommandé.

De plus, l'instauration d'un régime d'exclusion chez des patients atteints de TFI pourra être suivi trop strictement par des malades obsessionnels et aboutir à des troubles nutritionnels. Le but sera donc d'instaurer un régime le moins restrictif possible en identifiant pour chaque patient le type d'aliment impliqué dans l'apparition des symptômes.

Certains aliments sont cependant souvent retrouvés comme impliqués dans l'apparition des troubles intestinaux :

- Boissons riche en caféine : apparition de douleurs
- Crudités (fruits, légumes crus, salade) : apparition de douleurs/ballonnement
- Légumes fibreux (choux, chou-fleurs, brocolis…) : apparition de douleur/ballonnement.
- Féculents (pois, haricot, fèves, lentilles, semoule…)
- Aliments lactés : apparition de diarrhée et de ballonnement

Le régime sera donc à adapter pour chaque patient en fonction des aliments déclencheurs et également en fonction de sa symptomatologie (D-SII, C-SII ou M-SII).

Un régime supplémenté en fibres (15 à 20g par jours) peut être bénéfique dans le cas des C-SII en améliorant le transit mais peut également avoir des effets néfastes, notamment avec une majoration des symptômes de ballonnements.

Plus récemment, un régime pauvre en FODMAP (Fermentable by colonic bacteria Oligosaccharide, Disaccharides, Monosaccharides and polyols) a montré son efficacité dans les TFI. Le principe de ce régime repose sur la diminution de la consommation de certains sucres (Tableau 6) qui ne sont que très peu digérés au niveau de l'intestin grêle et se retrouvent donc au niveau du colon. Une fois dans le colon, ces sucres entrainent une distension par effet osmotique et une augmentation de la production de gaz (augmentation de la fermentation par la flore colonique). La distension ainsi que l'augmentation de la production de gaz peuvent être à l'origine de douleurs intestinales et de ballonnements souvent retrouvés lors des TFI. Ce régime implique une réduction de ces sucres et non pas une éradication. Il doit être mis en place par un diététicien[117].

Type de sucre	**Sucres visés**	**Sources**
Oligosaccharides	FOS (fructo-oligosaccharides), GOS (galacto-oligosaccharides)	Blé, orge, seigle, oignons, poireaux, ail, échalote, artichaut, betterave, fenouil, petits pois, chicorée, pistache, noix de cajou, légumineuses, lentilles et pois chiches
Disaccharides	Lactose	Lait, fromages frais non affinés
Monosaccharides	Fructose (lorsqu'il est en excès par rapport au glucose)	Pomme, poire, mangue, cerise, pastèque, asperge, sucre de table, pois mange-tout, miel, sirop de glucose-fructose
Polyols	Sorbitol, mannitol, maltitol et xylitol	Pomme, poire, abricot, cerise, nectarine, pêche, prune, pastèque, champignon, chou-fleur, chewing-gums et sucreries diverses

Tableau 6 : Liste des aliments pourvoyeurs en FODMAP [118]

En général, après 6 à 8 semaines de régime faible en FODMAP, celui-ci montre de bons résultats sur l'apparition des symptômes dans les TFI. Le patient, à l'aide de son diététicien, pourra faire un test de réintroduction pour chaque sucre afin d'identifier les sucres mis en cause et d'éviter toutes restrictions inutiles[117 118].

Prise en charge psychologique

Comme vu précédemment, le développement des symptômes dans les TFI sont intimement liés au profil psychologique des patients. (cf partie physiopathologie/symptomatologie).

Le but de la prise en charge thérapeutique va être de réduire l'importance du facteur psychologique en apprenant au patient à contrôler ses émotions et lui apprendre à vivre avec sa maladie. Pour cela de nombreuses options sont possibles[119].

- Psychothérapie de soutien
- Psychothérapie comportemental de type cognitif
- Biofeedback
- Relaxation
- Yoga
- Sophrologie
- Hypnose (notamment chez les enfants)[120]

La prescription d'anxiolytiques et d'anti-dépresseurs à faible dose pour leurs effets psychologiques peut être envisageable et bénéfique[121].

2) Traitements médicamenteux

L'arsenal médicamenteux disponible pour les TFI est varié et de nombreuses spécialités sont disponibles. Le but de l'instauration d'un traitement médicamenteux est de réduire les symptômes de 30 à 40% afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

L'évaluation de l'efficacité des traitements dans les TFI est rendu très difficile du fait d'un fort effet placebo (environ 40%) et du caractère hétérogène et fluctuant des symptômes dans le temps[122].

Cependant, dans les faits cliniques, le traitement à court terme lors des poussées symptomatiques se montre efficace.

Anti-spasmodiques

Cette classe de médicaments vise à réduire la sensation de douleur lors des TFI. Ce sont des médicaments bien tolérés aux posologies usuelles.

- Phloroglucinol SPASFON® [123]
- Trimébutine DEBRIDAT®
- Pinavérium DICETEL®
- Mébévérine DUSPASTALIN®

Certains anti-spasmodiques sont associés à de la siméticone ou du charbon afin d'ajouter un effet thérapeutique sur les ballonnements.

- Phloroglucinol + siméticone METEOXANE®
- Alvérine + siméticone METEOSPASMYL®
- Papavérine + charbon ACTICARBINE®

Médicaments agissant sur le transit

- **Laxatifs : C-SII/M-SII**

  - Les laxatifs de lest : ils augmentent la teneur des selles en fibres et autres constituants non digestibles. Ils facilitent donc l'évacuation des selles en augmentant leur volume, leur hydratation et en les rendant plus molles. Ils sont utilisés en première intention pour les C-SII. Leur effet débute 48h après la première prise et il est général prescrit une posologie faible en début de traitement qui augmente par pallier de 3 à 7 jours.

    - Ispaghul SPAGULAX®, TRANSILANE®
    - Ispaghul + paraffine liquide, PARAPSYLLIUM®
    - Psyllium PSYLIA®
    - Sterculia gomme + crospovidone POLY-KARAYA®

- Laxatifs osmotiques : Ils augmentent l'hydratation des selles par appel d'eau dans la lumière intestinale. Les selles sont plus molles et plus abondantes et sont donc évacuées plus facilement. Ils peuvent être utilisés en première intention ou en alternative aux laxatifs de lest. Leur effet débute également 24 à 48h après la première prise.

    - Macrogol FORLAX®
    - Macrogol + bicarbonate de sodium + chlorure de potassium + chlorure du sodium MOVICOL®
    - Lactulose DUPHALAC®
    - Lactulose + paraffine liquide + vaseline TRANSULOSE® MELAXOSE®
    - Lactitol IMPORTAL®

Comme pour les laxatifs de lest, leur posologie initiale doit être diminuée puis augmentée par pallier de 3 à 7 jours jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique souhaité.

D'autres types de laxatifs peuvent être utilisés en deuxième intention mais leur efficacité n'est pas démontrée dans les TFI (laxatifs lubrifiants, laxatifs stimulants, laxatifs de contact…)

Les laxatifs sont efficaces dans la constipation mais peuvent dans certains cas aggraver la sensation de ballonnements présents dans les TFI.

- **Anti-diarrhéiques : D-SII/M-SII**

Utilisés pour ralentir le transit et à petite dose en cas de diarrhée.

- Lopéramide ARESTAL®, IMODIUM® : doit être utilisé à la plus petite dose efficace et régulièrement adapté à la symptomatologie afin d'éviter l'apparition de constipation (attention aux M-SII).

- Lopéramide + siméticone IMODIUMDUO® utilisé en association avec de la siméticone afin de traiter les sensations de ballonnements.

- Racecadotril TIORFAN® TIORFANOR® TIORFAST®

Médicaments agissant sur la sensibilité viscérale

Cette approche est la plus récente et montre de très bons résultats. L'arsenal thérapeutique est majoritairement composé de molécules impliquées dans le transport de la sérotonine (notamment certains anti-dépresseurs) qui joue un rôle important dans l'hypersensibilité viscérale observée dans les TFI. (cf partie physiopathologie/symptomatologie)

- Anti-dépresseurs tricycliques :

Dans ce cas, l'objectif n'est pas l'amélioration de l'humeur, mais l'amélioration des troubles de la sensibilité intestinale. Des études ont montré qu'à faible dose (dose non anti-dépressive), l'effet sur l'hypersensibilité intestinale est bénéfique et la probabilité de devenir asymptomatique est 2 fois supérieure au placebo.[124] Les effets sont attendus aux alentours de la deuxième semaine de traitement. Il est nécessaire de réaliser une période d'essai de 1 à 3 mois suivie par un professionnel de santé avant de conclure à la non-efficacité du produit.

En cas de succès, les posologies seront réduites à la plus petite dose efficace après 6 mois.

La compliance du patient est très importante pour la réussite du traitement. Lors de la prescription initiale, il faudra informer le patient que le traitement a pour but l'amélioration de l'hypersensibilité et non des troubles de l'humeur, sans quoi le patient risquerait de se vexer, d'autant plus s'il apprend par lui-même qu'il est sous anti-dépresseurs.

- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

Cette classe est particulièrement intéressante au vu de son effet au niveau du système sérotoninergique pour agir sur l'hypersensibilité viscérale. Cependant les essais réalisés sur cette classe sont moins concluants comparés aux tricycliques[125] [126].

- Anti-épileptique : Prégabaline

La prébagaline permet l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs excitateurs et est souvent détournée de son indication de base et utilisée dans les syndromes douloureux chroniques et pour les douleurs neuropathiques. Les études montrent une

efficacité supérieure au placebo pour lutter contre l'hypersensibilité viscérale. Cependant la tolérance moyenne de ce traitement a conduit à diminuer la posologie initiale et à augmenter les doses progressivement[127].

Médicament agissants sur la flore

Comme vu précédemment, des dysbioses ou encore une surcroissance anormale de la flore intestinale sont observées dans les TFI. Ceci a conduit les chercheurs à tester des traitements ciblés sur le microbiote.

- Les antibiotiques : Rifaximine

La rifaximine est un antibiotique à large spectre faiblement absorbé au niveau intestinal. Cette molécule a été testée dans le cadre de surcroissances bactériennes dans les D-SII et a montré une efficacité supérieure au placebo[128].

- Les probiotiques :

De nombreux probiotiques sont désormais disponible sur le marché et ne nécessitent pas de prescription médicale. Ce choix thérapeutique est donc particulièrement intéressant.

Différents probiotiques, notamment à base de *Bifidobacteria* ou encore d'une association de 2 souches (*Escherichia coli* + *Enterococcus faecalis*) ont été étudiés dans le cadre des dysbioses présentes chez les personnes atteintes de TFI et ont montré des résultats encourageants au niveau des douleurs abdominales ainsi que sur les ballonnements[129 130].

Pansements gastro-intestinaux

Ils peuvent être utilisés dans les TFI, notamment pour le traitement des ballonnements mais leur efficacité au long terme n'est pas répertoriée.

L'arsenal thérapeutique pour les TFI comporte de nombreuses classes thérapeutiques différentes ciblant les symptômes majeurs. L'hétérogénéité des symptômes rend compliqué l'établissement d'un schéma thérapeutique précis. On retiendra néanmoins les anti-spasmodiques ainsi que les modificateurs de transit (laxatif pour C-SII et anti-

diarrhéiques pour D-SII) utilisés en première intention permettant dans la majorité des cas une amélioration des symptômes.

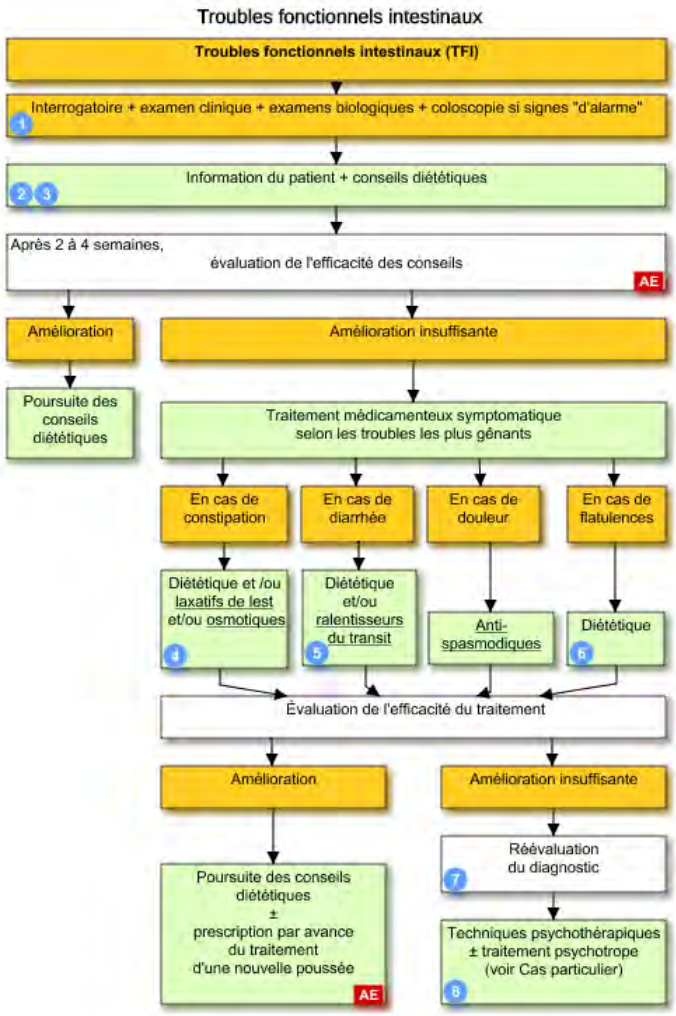


Figure 29 : Arbre décisionnel de prise en charge des TFI [131]

Cependant le traitement repose actuellement uniquement sur l'amélioration des symptômes et il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif pour les TFI, les causes de la maladie étant mal connues à l'heure actuelle.

De nombreuses études sont en cours, non seulement pour approfondir les connaissances physiopathologiques des TFI mais également pour trouver des traitements alternatifs plus efficaces.

V) Nouveaux espoirs thérapeutiques :

L'amélioration de la compréhension de la physiopathologie des TFI a permis le développement de nouvelles molécules, plus sélectives, avec moins d'effets indésirables et plus efficaces que les molécules plus « générales » habituellement utilisées dans le traitement de TFI.

- **Antagonistes du 5HT3**

Les récepteurs 5HT3 à la sérotonine sont présents au niveau des neurones afférents au niveau intestinal. Le rôle de la sérotonine n'est plus à démontrer dans l'apparition des symptômes des TFI, c'est pourquoi des antagonistes ont été développés. L'inhibition de ces récepteurs par un antagoniste (Ramosétron) a montré chez des modèles murins la réduction de la sécrétion d'eau dans la lumière intestinale induite par le stress ou le CRF, la normalisation du transit et réduisait également la nociception induite par le stress au niveau intestinal. Par la suite, différentes études ont démontré une efficacité du Ramosétron supérieure au placebo dans les D-SII au niveau de la douleur abdominale, du transit et des inconforts intestinaux[132 133].

Un autre antagoniste du 5HT3 a été développé (l'alosetron), mais suite à l'apparition d'effets indésirables graves (colites ischémiques), le développement a été interrompu. Les effets du Ramosetron concernant l'amélioration des effets indésirables des TFI ne sont pas encore bien connus et nécessitent d'autres études.

- **Agoniste du 5HT4**

Ces molécules sont indiquées dans le traitement de la constipation chronique. Pour les TFI elles sont donc indiquées pour les C-SII.

Des première molécules ont été développées (cisapride et tegaserod), mais leur sélectivité n'était pas spécifique des récepteurs 5HT4 situés au niveau intestinal et leur effet pharmacologique s'appliquait également aux récepteurs 5HT2B et 5HT7 situés

au niveau du cœur provoquant l'apparition de tachycardie et d'arythmie conduisant à l'arrêt de leur développement. Des nouvelles molécules ont été développées avec une meilleure spécificité pour les récepteurs 5HT4 : le Prucalopride et le Vélusetrag[134].

Le Prucalopride a montré *via* plusieurs études une bonne efficacité sur l'amélioration des symptômes chez les patients atteints de constipation[135] [136].

Cependant, le Prucalopride présente plusieurs effets indésirables du fait de son action pharmacologique avec l'apparition de diarrhées, migraines et douleurs abdominales notamment en début de traitement. D'après une étude ces effets indésirables ont conduit à une mauvaise observance du traitement par les patients dans 5% des cas[137].

Un autre agoniste du 5HT4 est actuellement en développement (Velusetrag). Bien que moins étudié que le Prucalopride, il a montré son efficacité sur la constipation chronique sur différentes études[138] [139].

- **<u>Inhibiteur de la synthèse de sérotonine intestinale</u>**

Une molécule inhibitrice de l'enzyme tryptophane-hydroxylase a été développée dans le but de réduire l'effet de la sérotonine responsable des symptômes dans les D-SII : LX – 1031. L'inhibition de la synthèse de sérotonine est ici spécifique au niveau intestinal et n'atteint pas la production de sérotonine au niveau du système nerveux central[140].

Son efficacité a été montrée notamment *via* une étude réalisée sur 28 jours de traitement et a témoigné une efficacité supérieure au placebo sur les symptômes des D-SII, à savoir, douleurs abdominales, amélioration de la consistance des selles et des inconforts intestinaux. De plus amples études sont nécessaires mais cette molécule a d'ores et déjà montré des résultats prometteurs pour les patients atteints de D-SII[141].

- **<u>Antagoniste des Neurokinines</u>**

La famille des récepteurs aux neurokinines (NKR) comporte plusieurs types de récepteurs (NKR1, NKR2, NKR3) et a pour rôle la modulation de la transmission

nerveuse, ce qui en fait une potentielle cible thérapeutique dans les syndromes de douleur des TFI.

Un antagoniste des récepteurs NKR (1, 2 et 3) DNK333, a montré des résultats prometteurs lors d'étude chez des femmes atteintes de D-TFI en particulier sur la douleur, les ballonnements et les sensations d'inconfort[142].

- **<u>Modulation des acides biliaires</u>**

Sachant qu'une concentration trop élevée en acides biliaires au niveau du colon peut entraîner l'apparition de diarrhée, des chercheurs ont développé des molécules jouant sur la concentration en acides biliaires au niveau du colon dans le but de traiter les troubles du transit. Un inhibiteur de la sécrétion d'acides biliaires, le colesevelam, a montré un ralentissement du transit chez les patients atteints de D-SII[143]. A l'inverse, l'administration au niveau du colon de chenodesoxycholate (acide biliaire primaire) à la posologie de 1g/j, a montré une accélération du transit et une amélioration de la consistance des selles chez des patients sains ainsi que des patients atteints de C-SII[144 145].

Dans le même principe, un inhibiteur de l'IBAT (Ileal Bile Acid Transporter), l'eloxibat, permettant l'inhibition de la réabsorption des acides biliaires au niveau intestinal [146] a été testé en phase IIA et IIB et montre une accélération du transit, une augmentation de la fréquence des selles et une amélioration des symptômes tels que inconfort et ballonnements[147 148]. De plus, une utilisation prolongée de l'eloxibat permettrait une réduction du taux de cholestérol plasmatique étant donné que les acides biliaires non réabsorbés seront éliminés. En effet, les acides biliaires primaires sont le résultat du catabolisme du cholestérol endogène. Normalement, les acides biliaires sécrétés dans la bile au niveau de l'intestin grêle sont réabsorbés, puis retransformés en cholestérol une fois dans le système sanguin. L'inhibition de la réabsorbtion des acides biliaires inhibe donc indirectement l'absorption de cholestérol expliquant la réduction du taux de cholestérol plasmatique engendré par l'eloxibat[147].

- **<u>Sécrétagogues coliques : Linaclotide</u>**

Le récepteur Guanylate-cyclase localisé sur le pôle apical des entérocytes, est responsable de la libération d'ion Cl-, HCO3- et d'eau dans la lumière intestinale lorsqu'il est stimulé par ses ligands endogènes *via* une cascade de signalisation provoquant notamment l'apparition des diarrhées en réponse à l'enterotoxine d'*E.coli*. Des agonistes de ce récepteur ont donc été développés afin d'améliorer les symptômes présents dans les C-SII[149].

La première molécule, le linaclotide, a montré une bonne amélioration du transit, des douleurs, des inconforts intestinaux, des ballonnements et de la consistance des selles chez les patients atteints de C-SII[150]. Des études de phase IIB et III ont également montré une bonne tolérance et sécurité d'utilisation au long court (6 mois)[151 152].

Une deuxième molécule, plus récente a été étudiée : le plécanatide. Il a été testé sur une étude de 14 jours chez des patients atteints de constipation chronique et bien que de plus amples études soient nécessaires, il a montré des résultats prometteurs[153].

- **<u>Antalgiques viscéraux</u>**

- L'eluxadoline : un nouveau traitement pour D-SII qui est un agoniste des récepteurs mu- et kappa-opioïdes ainsi qu'un antagoniste des récepteurs delta-opioïdes. Cette molécule est spécifique des récepteurs opioïdes intestinaux et a donc uniquement une action périphérique. Cette molécule a notamment été étudiée lors de 2 études randomisées de grande envergure, une sur 56 et l'autre sur 26 semaines. Ces études ont montré de très bons résultats de l'eluxadoline à la fois sur les douleurs intestinales et sur les diarrhées dès la première semaine de traitement. De plus amples études sont cependant nécessaires pour évaluer la sécurité d'utilisation de ce produit avant de le rendre publique[154].

- <u>Asimadoline</u> : C'est un agoniste des récepteurs opioïdes kappa qui a montré des résultats intéressants sur la douleur et les inconforts intestinaux chez les

patients atteint de D-SII lorsqu'il était administré au long court sur une période de 3 mois.[155] Il n'a cependant pas montré d'efficacité significative lorsqu'il était prescrit au moment des épisodes pour soulager la douleur immédiatement.[156]

- Pregabaline : normalement utilisée en tant qu'anti-épileptique, elle est également largement prescrite dans le cadre de douleur neuropathique ou syndrome douloureux. Elle permet de réduire les effets de certains neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate, la noradrénaline, la substance P, le CGRP. Elle a montré son efficacité sur les douleurs abdominales et les sensations de ballonnements sans effets sur le transit chez les patients atteints de TFI[128 157].

- Analogue du Glucagon-like-peptide : le ROSE-010 permet l'inhibition du complexe moteur migrant de l'intestin grêle et a montré son efficacité durant les épisodes de douleurs chez les patients atteints de TFI. Son utilisation est cependant compliquée à cause de ses effets indésirables avec notamment l'apparition de nausées[158].

- **Anti-inflammatoires**

Les effets recherchés ici ne sont pas les propriétés anti-inflammatoires à proprement parler mais plutôt les effets de ces médicaments sur les mastocytes et les molécules qu'ils sont capables de sécréter pouvant aggraver les symptômes des TFI.

- Stabilisateur des mastocytes : le ketotifen : Cette molécule a permis une diminution significative de l'hypersensibilité intestinale et une amélioration des symptômes généraux des TFI chez les patients souffrant de TFI avec hypersensibilité. [159] Le mécanisme menant à cette amélioration n'est pas complétement élucidé, en effet, le ketotifen agit également comme antagoniste à l'histamine (H1) en plus de jouer sur la régulation des mastocytes.

- Mésalazine : comparée au placebo, elle a permis une diminution des mastocytes au niveau rectal, une diminution de la concentration en cytokine inflammatoire, histamine, tryptase mais n'a eu aucun effet sur les symptômes spécifiques des TFI[160].

De nombreuses molécules sont actuellement à l'étude dont la plupart présentent des résultats prometteurs comparés aux molécules actuellement utilisées. Le futur de l'arsenal thérapeutique pour lutter contre les symptômes des TFI laisse apparaître un bon espoir pour les patients souffrant de cette pathologie. Cependant, aucun traitement curatif n'est encore envisagé, les mécanismes impliqués dans les TFI étant trop peu connus à l'heure actuelle.

Conclusion

Ces dernières années, la maladie cœliaque et les troubles fonctionnels intestinaux sont devenus un problème de santé publique. Pour ces deux pathologies, l'apparition des symptômes est en partie due à l'ingestion d'aliments. Si la raison de l'apparition des symptômes pour la maladie cœliaque est bien connue (l'ingestion de gluten), celle des TFI l'est beaucoup moins. Le patient devra identifier lui-même les aliments pouvant être responsables de l'apparition de ses symptômes.

La compréhension des mécanismes responsables de ces pathologies et surtout le diagnostic a fortement évolué ces dernières années, ce qui a permis d'améliorer la prise en charge des patients. Des études sont encore nécessaires pour comprendre parfaitement toute la physiopathologie de ces maladies et nombre de chercheurs se penchent sur la question à l'heure actuelle.

Dans les deux cas, l'apparition de la maladie peut se faire à n'importe quel âge et les symptômes sont souvent très hétérogènes en fonction des patients ce qui rend le diagnostic et l'évaluation de l'incidence sur la population difficiles, cette dernière étant très largement sous-estimée. Pour la maladie cœliaque, elle est caractérisable par des lésions histologiques au niveau intestinal pouvant être associées à plusieurs symptômes, notamment diarrhée, constipation, douleurs abdominales ou encore un syndrome de malabsorption. Pour les TFI, les symptômes prédominant sont l'association d'une hypersensibilité viscérale (douleurs, ballonnements) et de troubles du transit (diarrhée, constipation).

Comme vu précédemment, l'unique traitement actuellement disponible pour la maladie cœliaque repose sur le régime sans gluten. La compliance à ce régime est compliquée au vu du mode de vie occidental, où un grand nombre de plats contiennent du gluten. Cela pouvant aller de la simple baguette de pain, à la viande panée en passant par les biscuits. D'autre part, le fait de devoir manger différemment en société, avec des personnes pas toujours compréhensives autour de soi peut être source de malaise pour certains patients qui auront tendance à se replier sur eux même. Néanmoins, la « mode » du sans-gluten s'est remarquablement développée ces dernières années facilitant grandement l'acquisition de produits sans-gluten et rendant plus facile l'intégration sociale des malades cœliaques.

Concernant les TFI, la symptomatologie peut être différente selon les patients et peut rendre la vie au quotidien difficile à gérer (douleur abdominale, ballonnements, diarrhée, constipation, inconfort digestif…) avec un fort impact psychologique pouvant de plus, aggraver les symptômes (stress, anxiété, dépression…). La possibilité d'un régime, bien que moins strict comparé à la maladie cœliaque, reposant en grande partie sur l'auto-évaluation des aliments susceptibles de déclencher les symptômes, peut s'avérer être un réel défi au quotidien notamment chez des patients mal informés. Des traitements symptomatiques médicamenteux peuvent également être utilisés et sont efficaces dans la plupart des cas, cependant leur efficacité n'est pas constante en raison de l'hétérogénéité des symptômes.

Pour ces raisons, **l'information et le bon suivi des patients sont capitaux** dans la prise en charge des deux pathologies. Les professionnels de santé (médecin, pharmacien, psychologue, diététicien…) ainsi que différentes associations (AFDIAG…) jouent un rôle primordial dans le rapport du patient vis-à-vis de sa maladie.

L'impact du pharmacien d'officine peut être très important. Il est souvent le premier contact du patient (pour la délivrance de médicaments, les conseils…). Il se doit d'être informé le mieux possible afin de pouvoir répondre aux interrogations du patient sur l'alimentation, la prise de médicaments, lui expliquer son traitement et apporter une écoute.

Il peut également jouer un rôle non négligeable dans le diagnostic de ces pathologies. En effet, les premières manifestations de ces pathologies ne sont *a priori* pas « graves » aux yeux des patients (constipation, diarrhée, ballonnement, maux de ventre…) et la plupart du temps ils viendront à la pharmacie se procurer un traitement symptomatique. Il n'est pas rare à l'officine de voir ces patients revenir plusieurs fois. Le pharmacien va alors pouvoir effectuer un interrogatoire plus précis en cherchant à trouver les raisons de ces symptômes : alimentation ? ancienneté des symptômes ? antécédents familiaux ?... pour ensuite, le cas échéant, rediriger vers un médecin pour un diagnostic. Cette contribution pourrait grandement augmenter le nombre de patients diagnostiqués.

La recherche permet d'améliorer la compréhension de ces pathologies et de très bonnes pistes thérapeutiques sont actuellement en étude et pourront voir le jour d'ici

quelques années. En attendant, les patients devront se contenter des traitements actuels, qui permettent une amélioration non négligeable des symptômes malgré les contraintes.

Références

[1] Kupfer SS[1], Jabri B, Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

[2] Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. Gastroenterology; 128: S47-S51 (2005).

[3] Catassi C., Gatti S., Fasano A. The New Epidemiology of Celiac Disease Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, July 2014 Volume 59.

[4] Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in averagerisk and at-risk western European populations: a systematic review. Gastroentrerology; 128:S57-S67 (2005).

[5] Mustalahti et al., The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. Annals of Medicine 2010 Dec;42(8):587-95.

[6] Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. Gut 2002 ; 50 : 624-8.

[7] Hervonen K, Karell K, Holopainen P, et al. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. J Invest Dermatol 2000 ; 115 : 990-3.

[8] Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2- mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. Proc Natl Acad Sci U S A; 101:4175–4179 (2004)

[9] HLA Complex, National Cancer Institute

[10] Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease : genetic mapping and role in pathogenesis. Gastroenterology 1993 ; 105 : 910-22

[11] Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer : results from the European genetics cluster on celiac disease. Hum Immunol 2003 ; 64 : 469-77.

[12] Bertrand Meresse, Georgia Malamut, Christophe Cellier, Nadine Cerf-Bensussan. . La maladie cœliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagénèse T. Volume 13, numéro 3, mai-juin 2006

[13] Nadine C.B, Bana J, La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire, médecine/sciences 2001 ; 17 : 1129-38

[14] Djilali-Saiah I., Schmitz J., Harfouch-Hammoud E., Mougenot J.F., Bach J.F., Caillat-Zucman S. Ctla-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease *Gut* 1998 ; 43 : 187-189

[15] Hüe, S. et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. Immunity 21, 367–377 (2004)

[16] Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Bauer M, Della Riccia DN, Bizzini F, Biagi F, Cifone MG, Corazza GR, Schuppan D. Matrix metalloproteinase pattern in celiac duodenal mucosa. *Lab Invest* 85(3):397-407, 2005.

[17] Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium-derived interleukin-15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity and survival in coeliac disease. Gut 2005 ; (Epub ahead of print)

[18] Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15 : a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. Gastroenterology 2003 ; 125 : 730-45

[19] Janatuinen EK[1], Kemppainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Mäki M, Heikkinen M, Uusitupa MI. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. Gut. 2002 Mar;50(3):332-5.

[20] Fasano A., Not T., Wang W., Uzzau S., Berti I., Tommasini A., et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease *Lancet* 2000 ; 355 : 1518-1519

[21] Sollid L.M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder *Nat Rev* 2002 ; 2 : 647-655

[22] Molberg O, McAdam S, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nat Med 1998 ; 4 : 713-7.

[23] Qiao SW, Bergseng E, Molberg O, Xia J, Fleckenstein B, Khosla C, et al. Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. J Immunol 2004 ; 173 : 1757-62.

[24] Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. Lancet 2003 ; 362 : 30-7

[25] Nikulina M, Habich C, Flohe SB, Scott FW, Kolb H. Wheat gluten causes dendritic cell maturation and chemokine secretion. J Immunol 2004 ; 173b : b1925-b1933

[26] L Sollid, O Molberg, S McAdam, and K Lundin Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? Gut. 1997 Dec; 41(6): 851–852.

[27] Microbiote-intestinal.fr, composition du microbiote.

[28] inserm.fr, Microbiote intestinal et santé

[29] De palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. Br J Nutr.;102 :1154-1160 (2009).

[30] Sellito M, Bai G, Serena G, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. PloS One; 7:e33387 (2012).

[31] Caminera A, *et al*, Differences in gluten metabolism among healthy volunteers, coeliac disease patients and first-degree relatives. *J of Nutr*. 2015;114:1157–67).

[32] Elena F. Verdu, Heather J. Galipeau & Bana Jabri. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 12, 497–50(2015)

[33] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood : a longitudinale study. Am J Gastroenterol; 101 :2333-2340 (2006).

[34] De Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio Mdo C., Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease, Clin Microbiol Rev. 2014 Jul;27(3):482-9. doi: 10.1128/CMR.00106-13.

[35] Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al.Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA; 293 :2343-2351 (2005).

[36] Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of cœliac disease. Gut; 28 :995-1001 (1987).

[37] Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. LA Hanson. Ann All Asthma Immunol 1998 ; 81(6) : 523-33.

[38] Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of cœliac disease : a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child; 91 :39-43 (2006).

[39] Karl Mårild, Weimin Ye, Benjamin Lebwohl, Peter HR Green, Martin J Blaser, Tim Card, and Jonas F Ludvigsson, Antibiotic exposure and the development of coeliac

disease: a nationwide case–control study, BMC Gastroenterol. 2013; 13: 109. Published online 2013 Jul 8. doi: 10.1186/1471-230X-13-109

[40] Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of auto-immune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutri; 36:470-3 (2003)

[41] Cancer.ca, Anatomie et physiologie de l'intestin grêle.

[42] Cancer.ca, Le côlon et le rectum.

[43] Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue) *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 330-354

[44] lamaladiecoeliaque.wordpress.com, diagnostic de la maladie.

[45] Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C. Maladie cœliaque: prise en charge initiale et suivi. Hépato-Gastro; 13 :369-377 (2006).

[46] Feeman HJ, Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease, world journal of gastroenterology 14;(6): 828-30 (2008)

[47] Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. Lancet 2000 ; 356 : 203-8.

[48] Holmes G.K., Prior P., Lane M.R., Pope D., Allan R.N. Malignancy in coeliac disease - effect of a gluten free diet *Gut* 1989 ; 30 : 333-338

[49] Recherche d'autoanticorps : diagnostic de la maladie cœliaque et suivi de l'observance du régime sans gluten/ www.has-sante.fr

[50] G. Malamut, C. Cellier, Maladie coeliaque de l'adulte, gastro-entérologie, [9-053-A-20]

[51] Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L,Taupin JL, Le Bail B, Kalach N, Michaud L, et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? J Pediatr Gastroenterol Nutr;52: 729-33 (2011).

[52] www.afdiag.fr

[53] Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 1; 27(11):1044-52 (2008).

[54] Vivas Alegre Sn Ruiz de Morales JM. Refractory celiac disease. Gastro-enterologia y hepatologia; 31(5):310-6 (2008).

[55] Tack G., Wondergem M., Al Toma A., Verbeek M., Schittel A., Machado M., et Al. AutoSCT in refractory celiac disease type II patients unresponsive to cladribine therapy. Bone Marrow Transplant; 46:840-846 (2011).

[56] Yokoyama S, Watanabe N, Sato N, Perera PY, Filkoski L, Tanaka T, Miyasaka M, Waldmann TA, Hiroi T, Perera LP. Antibody-mediated blockade of IL-15 reverses the autoimmune intestinal damage in transgenic mice that overexpress IL-15 in enterocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(37):15849-15854, 2009.

[57] Vanga RR, Kelly CP, Novel therapeutic approaches for Celiac Disease, Discov Med. 2014 May;17(95):285-93.

[58] Van Herpen TW, Goryunova SV, Van Der Schoot J, Mitreva M, Salentijn E, Vorst O, Schenk MF, Van Veelen PA, Koning F, Van Soest LJ, Vosman B, Bosch D, Hamer RJ, Gilissen LJ, Smulders MJ. Alpha-gliadin genes from the A, B, and D genomes of wheat contain different sets of celiac disease epitopes. *BMC Genomics* 7:1, 2006.

[59] Di Cagno R, De Angelis M, Auricchio S, Greco L, Clarke C, De Vincenzi M, Giovannini C, D'archivio M, Landolfo F, Parrilli G, Minervini F, Arendt E, Gobbetti M.

Sourdough bread made from wheat and nontoxic flours and started with selected lactobacilli is tolerated in celiac sprue patients. *Appl Environ Microbiol* 70(2):1088-1096, 2004.

[60] Yokoyama K, Nio N, Kikuchi Y. Properties and applications of microbial transglutaminase. *Appl Microbiol Biotechnol* 64(4):447-454, 2004

[61] Pyle GG, Paaso B, Anderson BE, Allen DD, Marti T, Li Q, Siegel M, Khosla C, Gray GM. Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(7):687-694, 2005.

[62] Adelman D, Kaukinen K, Laurila K, Marcantonio A, Mäki M. Modulation of Gluten-Induced Duodenal Mucosal Injury in Celiac Disease: Results of a Randomized Controlled Phase 2 Clinical Trial of Oral Administered Gluten-Specific Proteases in Seronegative Celiac Disease Patients (Clinicaltrials.Gov Nct01255696). *Gastroenterology* 142(5):S-277, 2012.

[63] Tack GJ, Kooy-Winkelaar EM, Van Bergen J, Meijer GA, Von Blomberg BM, Schreurs MW, Bruins MJ, Edens L, Mulder CJ, Koning F. Can prolyl endoprotease enzyme treatment mitigate the toxic effect of gluten in coeliac patients? *Gastroenterology* 138(5):S-54, 2010.

[64] Ehren J, Moron B, Martin E, Bethune MT, Gray GM, Khosla C. A food-grade enzyme preparation with modest gluten detoxification properties. *PLoS One* 4(7):e6313, 2009.

[65] Gopalakrishnan S, Durai M, Kitchens K, Tamiz AP, Somerville R, Ginski M, Paterson BM, Murray JA, Verdu EF, Alkan SS, Pandey NB. Larazotide acetate regulates epithelial tight junctions in vitro and in vivo. *Peptides* 35(1):86-94, 2012a.

[66] Gopalakrishnan S, Tripathi A, Tamiz AP, Alkan SS, Pandey NB. Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides* 35(1):95-101, 2012b.

[67] Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001

in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 26(5):757-766, 2007

[68] Molberg O, Mcadam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, Sollid LM. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* 31(5):1317-1323, 2001.

[69] Galipeau HJ Wiepjes M, Motta JP, Schulz JD, Jury J, Natividad JM, Pinto-Sanchez I, Sinclair D, Rousset P, Martin-Rosique R, Bermudez-Humaran L, Leroux JC, Murray JA, Smecuol E, Bai JC, Vergnolle N, Langella P, Verdu EF .Novel role of the serine protease inhibitor elafin in gluten-related disorders. Am J Gastroenterol. 109(5):748-56 (2014).

[70] Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim CY, Khosla C, Sollid LM. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem*15(20):6565-6573, 2007.

[71] Kapoerchan VV, Wiesner M, Overhand M, Van Der Marel GA, Koning F, Overkleeft HS. Design of azidoproline containing gluten peptides to suppress CD4+ T-cell responses associated with celiac disease. *Bioorg Med Chem* 16(4):2053-2062, 2008.

[72] Lahdeaho ML, Lindfors K, Airaksinen L, Kaukinen K, Maki M. Recent advances in the development of new treatments for celiac disease. *Expert Opin Biol Ther* 12(12):1589-1600, 2012.

[73] Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, Mcsorley H, Clouston A, Pascoe A, Cooke S, Speare R, Macdonald GA, Anderson R, Mccarthy JS, Loukas A, Croese J. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease — a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One* 6(3):e17366, 2011.

[74] Depaolo RW, Abadie V, Tang F, Fehlner-Peach H, Hall JA, Wang W, Marietta EV, Kasarda DD, Waldmann TA, Murray JA, Semrad C, Kupfer SS, Belkaid Y, Guandalini S, Jabri B. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. Nature. 2011 Mar 10;471(7337):220-4

[75] Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lanneree S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, Mention JJ, Rahmi G, Kiyono H, Butz EA, Brousse N, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Meresse B. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* 120(6):2131-2143, 2010.

[76] Reinisch W, De Villiers W, Bene L, Simon L, Racz I, Katz S, Altorjay I, Feagan B, Riff D, Bernstein CN, Hommes D, Rutgeerts P, Cortot A, Gaspari M, Cheng M, Pearce T, Sands BE. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 16(2):233-242, 2010.

[77] Zabel BA, Agace WW, Campbell JJ, Heath HM, Parent D, Roberts AI, Ebert EC, Kassam N, Qin S, Zovko M, Larosa GJ, Yang LL, Soler D, Butcher EC, Ponath PD, Parker CM, Andrew DP. Human G protein-coupled receptor GPR-9-6/CC chemokine receptor 9 is selectively expressed on intestinal homing T lymphocytes, mucosal lymphocytes, and thymocytes and is required for thymus-expressed chemokine-mediated chemotaxis. *J Exp Med* 190(9):1241-1256, 1999.

[78] ClinicalTrials.gov identifier: NCT00540657

[79] Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med* 269(6):604-613, 2011

[80] Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, Santonicola A, Luciani A, Passananti V, Iovino P. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 36(12):1170-1176, 2009.

[81] Shalimar, Das P, Sreenivas V, Datta Gupta S, Panda SK, Makharia GK. Effect of addition of short course of prednisolone to gluten-free diet on mucosal epithelial cell regeneration and apoptosis in celiac disease: a pilot randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 57(12):3116-3125, 2012.

[82] Stevens C, Lipman M, Fabry S, Moscovitch-Lopatin M, Almawi W, Keresztes S, Peppercorn MA, Strom TB. 5-Aminosalicylic acid abrogates T-cell proliferation by blocking interleukin-2 production in peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* 272(1):399-406, 1995.

[83] Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, Wahli W, Desvergne B, Naccari GC, Chavatte P, Farce A, Bulois P, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 201(8):1205-1215, 2005.

[84] Duboc H, et al. Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. Rev Med Interne, 2016

[85] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. avr 2006;130(5):1480-1491

[86] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. avr 2006;130(5):1377-1390

[87] Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Coffin B, et al. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004;16(10):995-1001

[88] Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol 2014 ;6 :71-80

[89]Dapoigny M. Syndrome de l'intestin irritable : épidémiologie/poids économique. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009;33, Supplement 1:S3-S8

[90] L'hypnose en psychosomatique. Editions L'Harmattan; 2008.

[91]http://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/small_large_intestine/irritable_bowel_byndrome_ibs.pdf

[92] Howard Mertz, Bruce Naliboff, Julie Munakata, Negar Niazi, Emeran A. Mayer : Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome

[93] *Christianson JA, Bielefeldt K, Altier C, Cenac N, Davis BM, Gebhart GF, High KW, Kollarik M, Randich A, Undem B, Vergnolle N :* Development, plasticity and modulation of visceral afferents. *Brain Res Rev. 2009 Apr; 60(1):171-86.*

[94] *Vergnolle N :* Postinflammatory visceral sensitivity and pain mechanisms. *Neurogastroenterol Motil. 2008 May; 20 Suppl 1():73-80.*

[95] Moore BA, Stewart TM, Hill C, et al. TNBS ileitis evokes hyperexcitability and changes in ionic membrane properties of nociceptive DRG neurons. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.2002;282:G1045–51

[96] Emeran A. Mayer and Kirsten Tillisch, The Brain-Gut Axis in Abdominal Pain Syndromes, Annu Rev Med. 2011; 62: 10.1146

[97] Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2009;136:1979–88.

[98] Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6:306–14

[99] Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. Gastroenterology. 2009;136:2003–14.

[100] Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth : a framework for understanding irritable bowel syndrome. JAMA 2004;292:852-8

[101] Simren M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders : a Rome foundation report. Gut 2012

[102] Collins SM, Denou E, Verdu EF, et al. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. Dig Liver Dis. 2009;41:850–53.

[103] Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7:163–73.

[104] Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in postinfectious irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:77–84.

[105] Hanno PM, Wein AJ, Kavoussi LR, et al. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2007. Painful bladder syndrome/interstitial cystitis and related disorders.

[106] Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. J Clin Invest. 2007;117:636–47.

[107] Bradesi S, Tillisch K, Mayer E. Emerging drugs for irritable bowel syndrome. Expert Opin Emerg Drugs. 2006;11:293–313

[108] Garvin B, Wiley JW. The role of serotonin in irritable bowel syndrome: implications for management. Curr Gastroenterol Rep. 2008 Aug;10(4):363-8.

[109] Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. Am J Gastroenterol. 2006;101:1288–94.

[110] Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. Gut. 2009;58:196–201

[111] Soderholm JD, Perdue MH. Stress and gastrointestinal tract II Stress and intestinal barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;280:G7–G13.

[112] Vergnolle N, Bunnet NW, Sharkey KA, et al. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: a novel pain pathway. Nat Med. 2001;7:821–26.

[113] Galati JS, McKee DP, Quicley AMM. Response to intraluminal gas in irritable bowel syndrome. Motility *versus*perception. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1381-7.

[114] Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. Gut 1992;33:818-824.

[115] Jr William E Cayley, Irritable bowel syndrom, BMJ 2005;330:632

[116] C. W. Ford AC, « Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis », Arch Intern Med, vol. 169, no 7, p. 651- 658, avr. 2009.

[117] Marsh A, Eslick EM, Eslick GD, Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis, Eur J Nutr. 2016 Apr;55(3):897-906

[118] Sherpherd SJ, Lomer MCE et Gibson PR Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders, The American Journal of Gastroenterology, 2013; 108:707-717.

[119] Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2009;10:S1–35.

[120] Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC, et al. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Gastroenterology.2007;133:1430–6.

[121] Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut. 2009;58:367–78.

[122] Camilleri M, Mayer EA. Developing irritable bowel syndrome guidelines through meta-analyses: does the emperor really have new clothes? Gastroenterology. 2009;137:766–9.

[123] Jafri W[1], Yakoob J, Hussain S, Jafri N, Islam M. Phloroglucinol in irritable bowel syndrome. J Pak Med Assoc. 2006 Jan;56(1):5-8.

[124] Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut 2009;58:367-378.

[125] Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliffe J, Read N, Rigby C, Thompson D, Tomenson B. The costeffectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2003; 124:303-317.

[126] Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:219-228.

[127] Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. Gut 2007; 56:1218-1225.

[128] Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med. 2011;364:22–32.

[129] Enck P, Zimmermann K, Menke G, et al. A mixture of Escherichia coli (DSM 17252) and Enterococcus faecalis (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome--a randomized controlled trial with primary care physicians. Neurogastroenterol Motil. 2008;20:1103–9. [PubMed]

[130] Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2009;104:1033–49

[131] Vidal Reco : Troubles fonctionnels intestinaux

[132] *Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D.* A phase II trial of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in Japanese male and female patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestion. 2008; 77(3-4):225-35.*

[133] *Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D.* A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol. 2008; 43(10):1202-11.*

[134] Manabe N, Wong BS, Camilleri M. New generation 5-HT4 receptor agonists: potential for gastrointestinal motility disorders. Exp Opin Investigational Drugs. 2010;19:765–75.

[135] Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med. 2008;358:2344–54.

[136] Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. Gastroenterology. 2001;120:354–60.

[137] Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, et al. Clinical trial: The efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation – follow-up of patients from the pivotal studies. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:1113–23.

[138] Goldberg M, Li YP, Johanson JF, et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT4 agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. Aliment Pharmacol Ther.2010;32:1102–12.

[139] Manini ML, Camilleri M, Goldberg M, et al. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. Neurogastroenterol Motil.2010;22:42–9

[140] Freiman J, Jackson J, Frazier KS, et al. LX1031: Inhibition of 5-HT synthesis as a new target in the management of irritable bowel syndrome (IBS) Neurogastroenterol Motil. 2009;21:250.

[141] Zambrowicz B, Brown PM, Drossman DA, et al. 5-HT biomarker levels correlate with clinical response in phase 2 trial of LX1031, a novel 5-HT synthesis inhibitor for non-constipating IBS.Gastroenterology. 2009;136(Suppl 1):S168.

[142] Zakko S, Barton G, Weber E, et al. Randomised clinical trial: the clinical effects of a novel neurokinin receptor antagonist, DNK333, in women with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:1311–21.

[143] Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. Arch Intern Med.1999;159:2647–58.

[144] Odunsi-Shiyanbade ST, Camilleri M, McKinzie S, et al. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:159–65.

[145] Rao AS, Wong BS, Camilleri M, et al. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: A pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis. Gastroenterology. 2010;139:1549–58.

[146] Gillberg PG, Dahlström M, Starke I, et al. The IBAT inhibition by A3309 – A potential mechanism for the treatment of constipation. Gastroenterology. 2010;5(Suppl 1):S-224.

[147] Simrén M, Bajor A, Gillberg PG, et al. Randomised clinical trial: the ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation - a double-blind study. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:41–50.

[148] Chey WD, Camilleri M, Chang L, et al. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of A3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2011 May 24

[149] Bharucha AE, Waldman SA. Taking a lesson from microbial diarrheagenesis in the management of chronic constipation. Gastroenterology. 2010;138:813–7

[150] Andresen V, Camilleri M, Busciglio I, et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2007;133:761–8.

[151] Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology.2010;139:1877–86

[152] Chey WD, Lembo A, MacDougall JE, et al. Efficacy and safety of once-daily linaclotide administered orally for 26 weeks in patients with IBS-C: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Gastroenterology. 2011;140(Suppl 1):S-135.

[153] Shailubhai K, Talluto C, Comiskey S, et al. Phase II clinical evaluation of SP-304, a guanylate cyclase-C agonist, for treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2010;105:S487–8.

[154] Lembo AJ et al, Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea, New England Journal of Medicine, N Engl J Med 2016; 374 : 242-53

[155] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, et al. Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:239–49.

[156] Szarka LA, Camilleri M, Burton D, et al. Efficacy of on-demand asimadoline, a peripheral κ-opioid agonist, in females with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1268–75.

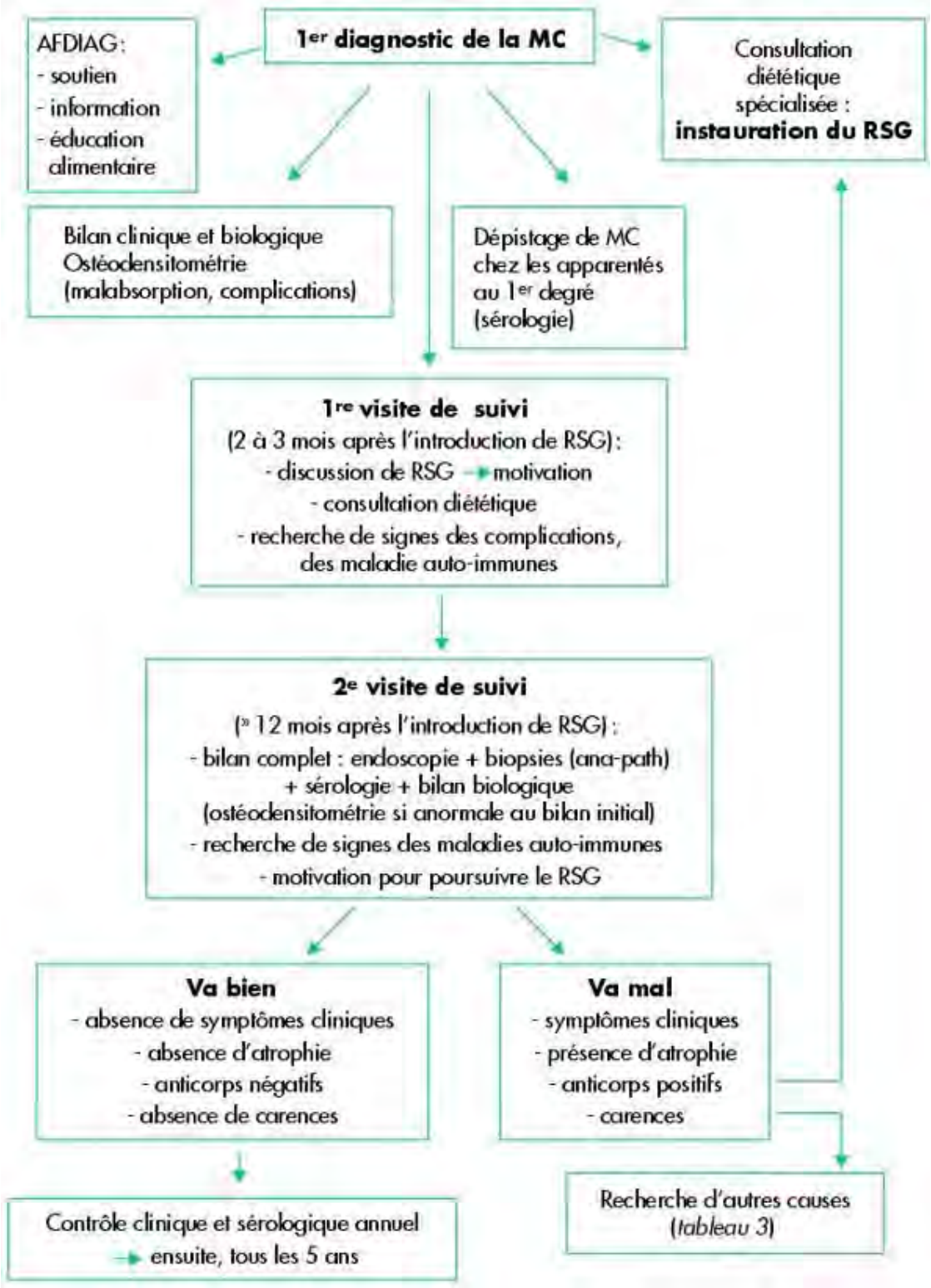
[157] Ravnefjord A, Brusberg M, Larsson H, et al. Effects of pregabalin on visceral pain responses and colonic compliance in rats. Br J Pharmacol. 2008;155:407–16.

[158] Hellström PM, Hein J, Bytzer P, et al. Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:198–206.

[159] Klooker TK, Braak B, Koopman KE, et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Gut.2010;59:1213–21

[160] Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. Aliment Pharmacol Ther.2009;30:245–52

ANNEXES

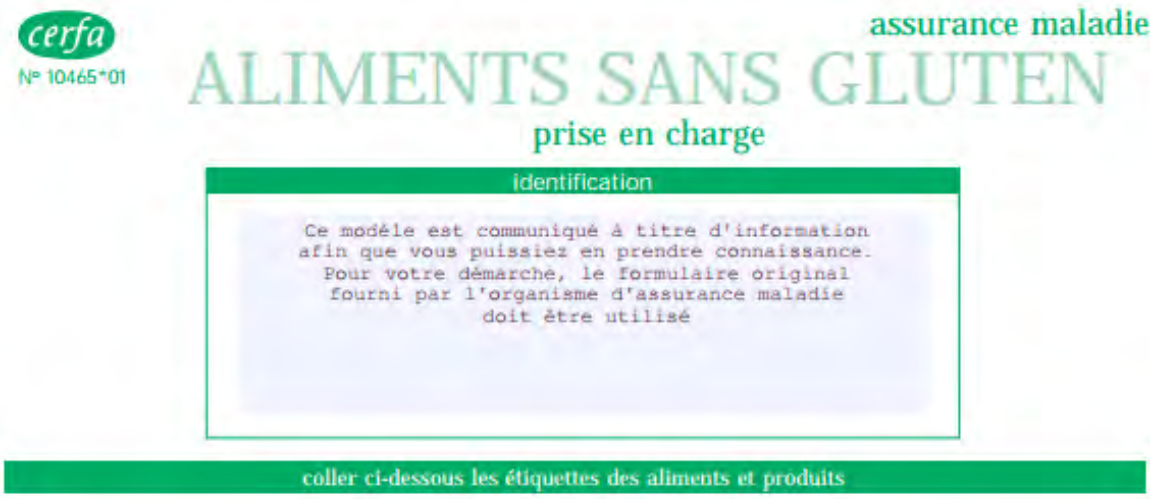


Annexe 1 : Prise en charge et suivi à la suite de diagnostic de maladie cœliaque[45].

Types d'aliments	Autorisés	À vérifier	À exclure
Céréales, Féculents, Graines	Arrow-root, Maïs, Manioc (tapioca), Millet, Fonio, Pois chiches (Socca niçoise) Quinoa, Riz, Riz sauvage, Sésame, Soja, Sorgho et leurs dérivés (sous forme de farine, amidon, fécule, crème, grains, semoule (polenta), galettes, soufflé (pop corn), flocons). Pommes de terre fraîches, sous vide. Produits diététiques de substitution.	Avoine*, Biscuits apéritif, Céréales «du petit-déjeuner», Galettes de riz, Sarrasin (sous forme de farine ou galettes). Chips nature ou aromatisées, Flocons de pommes de terre, Pommes duchesse ou noisettes. * *L'avoine est consommable par une majorité de cœliaques mais souvent contaminée en France*	Blé (Engrain, Épeautre, Froment, Blé khorasan Kamut®), Orge, Seigle (Triticale) et leurs dérivés (couscous, farine, crème, flocons, semoule...). Beignets, Biscottes, Biscuits sucrés ou salés, Boulgour, Chapelure, Crêpes, Gaufres, Gnocchis, Pâtes, Raviolis, Pain azyme, Pains toutes sortes, Pain d'épices, Pâtisseries, Viennoiseries.
Produits laitiers	Fromages (cuits, fermentés, pâtes molles ou pressées), Fromage blanc, Lait frais, pasteurisé, stérilisé, U.H.T, concentré, en poudre (entier, écrémé ou demi-écrémé), Petits suisses nature, Yaourts nature.	Fromages à moisissures et à tartiner, Préparations industrielles à base de lait : Flans, Crèmes, Mousses, Lait gélifié, Lait aromatisé.	Fromages lavés à la bière, Fromages frais aux céréales, Petits suisses et Yaourts aux céréales.
Viandes et Volailles	Abats nature ou confits, Foie gras au naturel, Steaks hachés pur bœuf, Viande fraîche, nature, surgelée, en conserve.	Hachées cuisinées, Plats cuisinés du commerce.	Panés ou en croûte.
Charcuteries Traiteur	Andouille, Andouillettes, Bacon, Boudin noir, Chair à saucisse nature, Épaule, Fromage de tête, museau, Jambons blanc ou cru, Jambonneau non pané, Lard, Mortadelle, Poitrine salée ou fumée, Rillettes, Tripes, Saucisses AOC : Strasbourg, Morteau, Francfort, Montbéliard, Saucisson.	Boudin blanc, Farce charcutière industrielle, Purée, Mousses et Crèmes de foie industrielles, Pâtés industriels, Quenelles, Cervelas, Chorizo, Salamis, Tomates farcies industrielles.	Boudins antillais, Jambonneau pané, Bouchées à la reine, Friands, Pâtés en croûte, Pommes dauphines, Quiches, Pizzas, Quenelles industrielles.
Œufs	Tous.		

Types d'aliments	Autorisés	À vérifier	À exclure
Produits de la mer	Crustacés et Mollusques frais, surgelés, au naturel, Œufs de poisson, Poissons frais, salés, fumés, surgelés, crus, en conserve : au naturel, à l'huile ou vin blanc.	Poissons cuisinés ou façon traiteur, Quenelles, Soupe de poisson, Surimis.	Poissons farinés ou panés, Quenelles industrielles, Bouchées, Crêpes et Quiches aux fruits de mer.
Matières grasses	Beurre, Crème fraîche, Graisse d'oie et de canard, Huile, Huile de noix de coco (coprah), Saindoux, Suif.	Beurre allégé, Spécialités laitières à tartiner allégées, Margarine.	Huile de germe de blé, Margarine aux céréales.
Légumes, Tubercules	Frais, secs, surgelés, en conserve au naturel, Igname, Patates douces.	Conserves du traiteur.	
Fruits	Fruits frais, secs, au sirop, surgelés, en conserve, en vrac, en salade, en extrait, en essence, confits, Châtaignes, Marrons.	Figues sèches, Fruits confits et Marrons glacés, Oléagineux grillés à sec.	Figues séchées dans la farine.
Produits sucrés	Caramel liquide, Fructose, Miel, Sucre de betterave ou de canne.	Chocolats, Dragées, Papier (pain) azyme de nougats/calissons, Sucre glace.	Chocolats aux brisures de crêpes dentelles.
Desserts	Bicarbonate de sodium, Crèmes à base d'amidon de céréales autorisées ou de fécule, Crèmes caramel ou aux œufs « maison », Gélatine, Levure de boulanger emballée, Mousses au chocolat façon « maison », Sorbets.	Crèmes glacées sans pâtisserie, Levure chimique, Préparations industrielles en poudre.	Cornets de glace, Desserts glacés contenant un biscuit (ex. Omelette norvégienne), Gâteaux, Biscuits (de toutes sortes), Pâtes à tartes.
Boissons	Café, Café lyophilisé, Chicorée, Pur jus de fruits, Soda, Thé, Vin, Boissons alcoolisées (sauf bière, liqueurs)*.	Infusions, Poudres pour boissons, Liqueurs*. * *L'abus d'alcool est dangereux pour la santé*	Bière*, Panaché. * *L'abus d'alcool est dangereux pour la santé*
Condiments	Cornichons, Épices pures, Fines herbes, Poivre en grains, Sel.	Curry, Sauces curry, Mélanges d'épices moulues, Moutarde, Sauce soja.	« Savora ».
Apéritif	Olives.	Oléagineux grillés à sec, biscuits soufflés.	Biscuits salés classiques.

Annexe 2 : Tableau de l'AFDIAG des aliments autorisés, à vérifier et à exclure.


cerfa
N° 10465*01

assurance maladie

ALIMENTS SANS GLUTEN

prise en charge

identification

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

coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits

S 3327

Annexe 3 : Formulaire CERFA N° 10465*01 pour le remboursement des produits sans gluten.

Titre et résumé en Anglais : Celiac disease and intestinal bowel syndrom : physiopathology and new therapeutics hopes.

Since a few years, celiac disease, an autoimmune disease induced by gluten ingestion in genetically predisposed subjects, and intestinal bowel syndrom (IBS), a disease combining visceral hypersensitivity and motility disorder, have become a public health problem. Complications are rare but potentially serious, especially for celiac disease. The gluten-free diet is the only treatment currently available for celiac disease, which allows the resolution of symptoms, but compliance is not always obvious. For IBS, it is more difficult to identify the food and factors responsible for symptoms. Thus, the individual diet is complicated to set up and currently available drug treatments have inconstant efficiency. In the past years, studies have allowed a better understanding of these diseases including facilitating the diagnosis and management of patients. However, scientists increase their efforts to provide new therapeutics alternatives. The pharmacist's role is essential, particularly to lead the patient to a diagnosis and to help him to follow a diet.

MALADIE COELIAQUE ET TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX : PHYSIOPATHOLOGIE ET NOUVEAUX ESPOIRS THERAPEUTIQUES.

RESUME en français

En quelques années la maladie cœliaque, maladie auto-immune induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés, et les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), autrement appelés syndrome de l'intestin irritable (SII), maladie intestinale associant hypersensibilité viscérale et trouble de la motricité, sont devenus un problème de santé publique. Les complications sont rares mais sont potentiellement graves surtout pour la maladie cœliaque. Le régime sans gluten strict, seul traitement actuellement disponible pour la maladie cœliaque, permet une disparition des symptômes mais son observance n'est pas toujours évidente. Pour les TFI, il est plus difficile d'identifier les aliments responsables et les facteurs de déclenchement des symptômes. Aussi, le régime individualisé est compliqué à mettre en place et les traitements médicamenteux actuellement disponibles ont une efficacité inconstante. Ces dernières années, des études ont permis une meilleure compréhension de ces maladies facilitant notamment le diagnostic et la prise en charge des patients. Cependant les chercheurs doivent redoubler d'efforts afin de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques. Le rôle du pharmacien est alors primordial, notamment au niveau de l'accompagnement du patient vers un diagnostic et dans l'aide au suivi d'un régime alimentaire.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Maladie cœliaque ; Troubles fonctionnels intestinaux ; Syndrome de l'intestin irritable ; Sprue réfractaire ; Microbiote intestinal ; Régime sans gluten ; Sérotonine ; Lymphocytes ; Mastocytes ; Diarrhée ; Constipation ; Gluten ; Transglutaminase ; Marsh ; Rome

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III

35 chemin des Maraîchers

31062 Cedex

Directeur de thèse (Nom et Prénom): Hélène Authier