

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE: 2015**

**THESE 2015/TOU3/2063**

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement

Par

Anne BOUSQUET

**LA MALADIE COELIAQUE, DU DIAGNOSTIC A SA PRISE EN  
CHARGE: UN NOUVEL ESPOIR THERAPEUTIQUE?**

Date de soutenance

Le 09/07/2015

**Directeur de thèse: Dr. Anthony LEMARIE**

**JURY**

**Président: M. le Professeur CUSSAC Daniel**

**1er assesseur : M. Nicolas CENAC**

**2ème assesseur : M. Serge GUTIERREZ**

**3ème assesseur : M. Anthony LEMARIE**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> octobre 2014

**Professeurs Émérites**

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

**Professeurs des Universités**

**Hospitolo-Universitaires**

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

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques - Biostat
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON Y.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERO B.	Biochimie
M. CUSSEAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DÉSNEAUX-SIKOU S.	Biochimie
M. FARRE H.	Pharmacogénétique
M. GARRIN J-E.	Pharmacologie
Mme MILLER-STALMONT C.	Toxicologie - Sérologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
Mme SALTEREAU A-M.	Pharmacie galénique
M. SEGUIN B.	Biologie Cellulaire
M. SOLICHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE F.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hopitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	Mme ALTHIER H.	Parasitologie
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SÉRONIS-VIVIEN S.	Biochimie	M. BOUALLA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F.	Pharmacologie	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CASOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL SARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme GIRONO-FULLANA E. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAUDIE E.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOLANUS 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 PHILIBERT C.	Toxicologie
		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 VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

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

## Enseignants non titulaires

Assistants Hopitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL G. (**)	Physiologie	Mme FALOQUE L.	Parasitologie
Mme FONTAN C.	Biophysique	Mme GIRARDI C.	Pharmacognosie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. IBRAHIM H.	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABOUE C.	Pharmacie Clinique		

(\*\*) Non titularisé au 1<sup>er</sup> novembre 2014

## REMERCIEMENTS

Mes plus sincères remerciements vont aux membres du jury, ainsi qu'à tous mes proches qui m'ont soutenue tout le long de mon parcours.

Au jury,

Dr. LEMARIE Anthony

Maître de Conférences, Service de Biochimie, Biologie Moléculaire et Biotechnologies  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier - Toulouse III

Equipe de recherche: Radiorésistance tumorale, des voies de signalisation à un traitement.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre collaboration.

M. le Professeur CUSSAC Daniel

Professeur des Universités, Service de Physiologie

Faculté des sciences pharmaceutiques, Université Paul Sabatier - Toulouse III

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et vous remercie pour vos connaissances que vous avez su nous transmettre avec patience tout au long de ces années d'études.

Dr. CENAC Nicolas

INSERM U1043, Immunologie et maladies infectieuses, CHU Purpan Toulouse.

Equipe de recherche : « Study of lipidergic mediators in visceral pain and inflammation ».

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, en espérant que ma thèse vous intéressera.

Dr. GUTIERREZ Serge

Titulaire d'une pharmacie d'officine à Alban dans le Tarn.

Je te remercie d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Avec Sylvie, vous avez été les initiateurs de ma vie pharmaceutique au cours de mes différents stages et travaux d'été que j'ai pu faire chez vous. Vous avez participé à ma réussite dans ce milieu professionnel. Merci également à toute votre équipe de m'avoir initiée à la pratique de la pharmacie d'officine.

Mes remerciements s'adressent aussi à l'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG), chez qui j'ai pu adhérer pour me former sur le gluten.

### **A Julien,**

Je ne trouverai jamais les mots pour t'exprimer mon amour... Merci pour ta patience, et ta compréhension pour ces années difficiles. La route a été longue mais elle en valait le coup, merci infiniment pour ton soutien.

### **A ma famille,**

Mes parents, je vous remercie pour votre amour, votre soutien constant, votre disponibilité et votre patience. Vous m'avez encouragé à persévérer et à lutter pour réussir. Merci de m'avoir permis de suivre ces études et de m'avoir offert une belle éducation.

Mon frère, Clément, tu auras été un soutien pour moi, et je te remercie pour toute cette patience que tu as eue, merci aussi à Alexia.

A mes grands-mères, Reine et Gilberte, je vous remercie pour votre affection, et votre soutien.

Merci à mes deux grands-pères, Roger que j'ai perdu quand j'étais toute petite, et Henri que j'ai perdu il y a quelques mois, vous êtes toujours dans mon cœur... Cette thèse vous est dédiée.

Merci, à toute ma famille, mes beaux-parents, belle-famille pour votre soutien constant tout au long de mes études.

### **A mes amis,**

A mes cocc's, mes amis d'enfance, mes copines du volley d'Alban, et du lycée, mes amis de l'Aveyron.

A mes amis de pharmacie

Merci pour toute votre amitié, votre soutien et pour tous ces bon moments de détente que nous avons passé ensemble. Je vous en remercie infiniment.

**A Marianne HUC**, merci d'avoir accepté de me parler de cette pathologie. Cette découverte concrète m'a permis de mieux me rendre compte du quotidien des personnes intolérantes au gluten et de leur entourage.

Merci également à la pharmacie ROUSSEL et son équipe officinale de m'avoir bien accueillis au cours du stage de 6ème année.

Merci à la pharmacie de REALMONT et son équipe officinale de m'avoir si bien accueilli au cours du stage de 6ème année et d'avoir été mon premier employeur pour un remplacement de pharmacien assistant.

Merci aussi à mes autres employeurs, Mme SALES à Belmont sur Rance, Mme DELON à Coupiac, Mme GAUBERT à St Sernin sur Rance, M. et Mme BRUGUEROLLE à Saint-Affrique, Mme DUBOIS à Teillet et M. et Mme GARCIA de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'entrer dans la vie active.

# SOMMAIRE

<b>LEXIQUE DES ABREVIATIONS</b>	<b>9</b>
<b>INDEX DES FIGURES</b>	<b>13</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>16</b>
<b>1<sup>ère</sup> PARTIE: PRESENTATION DE LA MALADIE COELIAQUE</b>	<b>17</b>
<b>I-1- Généralités</b>	<b>18</b>
<b>I-1-1-Qu'est ce que le gluten?</b>	<b>18</b>
<b>I-1-2-La maladie cœliaque : un désordre émergeant de l'antiquité, et         une conséquence « d'une agriculture intensive »</b>	<b>20</b>
<b>I-1-3- Epidémiologie</b>	<b>23</b>
<b>I-2- Physiopathologie de la maladie cœliaque</b>	<b>24</b>
<b>I-2-1- Génétique</b>	<b>24</b>
<b>I-2-1-1- La génétique de HLA-DQ2 &amp; -DQ8 et les risques de pathologie</b>	<b>25</b>
<b>I-2-1-2- La liaison du peptide à HLA</b>	<b>28</b>
<b>I-2-1-3- Les facteurs génétiques susceptibles non-HLA et le rôle de la                 pathogenèse de la maladie</b>	<b>29</b>
<b>I-2-2- Environnement</b>	<b>31</b>
<b>I-2-2-1- Le gluten et le transport des fragments de peptides à l'épithélium</b>	<b>31</b>
<b>I-2-2-2- Le microbiote</b>	<b>32</b>
<b>I-2-2-3- Les autres facteurs de risques environnementaux</b>	<b>34</b>
<b>I-2-3- Dérégulation immunitaire</b>	<b>36</b>
<b>I-2-3-1- Les épitopes toxiques et la transglutaminase tissulaire</b>	<b>37</b>
<b>I-2-3-2- La réponse immunitaire adaptative</b>	<b>39</b>
<b>I-2-3-3- La réponse immunitaire innée</b>	<b>41</b>
<b>I-3- Manifestations cliniques et diagnostics</b>	<b>42</b>
<b>I-3-1- Signes cliniques</b>	<b>42</b>
<b>I-3-2- Diagnostics</b>	<b>44</b>
<b>I-3-2-1- Diagnostic biologique</b>	<b>44</b>
<b>I-3-2-2- Diagnostic histologique</b>	<b>45</b>
<b>I-3-3- Le spectre de la maladie cœliaque</b>	<b>53</b>

<b>2<sup>ème</sup> PARTIE: PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE COELIAQUE</b>	<b>55</b>
<b>II-1- Les différentes étapes de la prise en charge</b>	<b>56</b>
<b>II-2- Bilan clinique et biologique complet</b>	<b>57</b>
<b>II-3- Instauration du traitement</b>	<b>58</b>
<b>II-3-1- Régime sans gluten</b>	<b>58</b>
<b>II-3-1-1- Définition d'un produit sans gluten</b>	<b>59</b>
<b>II-3-1-2- Conduite du régime sans gluten : questions de patients</b>	<b>60</b>
<b>II-3-1-2-1- Quels végétaux contiennent du gluten</b>	<b>60</b>
<b>II-3-1-2-2- Quels sont les aliments autorisés et interdits ?</b>	<b>62</b>
<b>II-3-1-2-3- Comment lire les étiquettes ?</b>	<b>64</b>
<b>II-3-1-2-3-1- Les produits dérivés non protéiques :</b>	<b>64</b>
<b>les amidons et les dextrans</b>	
<b>II-3-1-2-3-2- Les produits dérivés fabriqués par hydrolyse</b>	<b>65</b>
<b>des protéines du blé, de l'orge ou du seigle</b>	
<b>II-3-1-2-4- Y-a-t-il du gluten dans les alcools ?</b>	<b>65</b>
<b>II-3-1-2-5- Régime sans gluten et médicaments</b>	<b>66</b>
<b>II-3-1-2-6- Les aliments sans gluten sont-ils remboursés ?</b>	<b>68</b>
<b>II-3-1-2-6-1- Produits concernés</b>	<b>68</b>
<b>II-3-1-2-7-2- Modalité de remboursement</b>	<b>71</b>
<b>II-3-1-2-7-3- Prise en charge et base de remboursement</b>	<b>71</b>
<b>II-3-2- Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose</b>	<b>72</b>
<b>II-3-3- Traitements complémentaires</b>	<b>72</b>
<b>II-4- Prise en charge globale</b>	<b>73</b>
<b>II-4-1- Impact psychologique : Information et soutien aux familles</b>	<b>73</b>
<b>II-4-2- Instauration d'un suivi médical régulier</b>	<b>75</b>
<b>II-4-3-1- Interprétation des résultats histologiques</b>	<b>75</b>
<b>II-4-3-2- Suivi des tests sérologiques</b>	<b>75</b>
<b>II-4-3-3- Suivi régulier</b>	<b>75</b>
<b>II-4-3- Dépistage systématique chez les apparentés</b>	<b>76</b>
<b>II-5- Prise en charge des complications</b>	<b>76</b>
<b>II-5-1- La résistance au régime sans gluten</b>	<b>76</b>
<b>II-5-1-1- Définition</b>	<b>76</b>
<b>II-5-1-2- Les critères d'une résistance vraie</b>	<b>77</b>
<b>II-5-1-3- Le traitement d'une sprue réfractaire</b>	<b>78</b>
<b>II-5-2- Principales complications liées à un mauvais suivi du régime sans gluten</b>	<b>80</b>
<b>II-5-2-1- Complications directes ou reliées</b>	<b>80</b>
<b>II-5-2-2- Complications indirectes et maladies associées</b>	<b>82</b>
<b>II-5-2-3- Cancers et lymphomes</b>	<b>85</b>

<b>3<sup>ème</sup> PARTIE: NOUVEAUX ESPOIRS THERAPEUTIQUES</b>	<b>87</b>
<b>III-1- Les traitements au niveau de la lumière intestinale</b>	<b>89</b>
III-1-1- La détoxification alimentaire	90
III-1-2- Digestion du gluten pendant la production de l'alimentation	90
III-1-3- Des protéases orales : les Glutenases	91
III-1-2-1- Glutenase PEP	91
III-1-2-2- Glutenase AVL003	92
III-1-2-3- Glutenase STAN1	93
III-1-4- Les probiotiques	94
III-1-5- Polymères séquestrants le gluten	95
<b>III-2- Les effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin</b>	<b>96</b>
III-2-1- Inhibition de la médiation des sIgA-CD71 et du transport des peptides de gliadine	98
III-2-2- Acétate de Larazotide	98
III-2-3- Blocage de l'IL-15	99
<b>III-3- Les traitements dans la lamina propria et ailleurs</b>	<b>100</b>
III-3-1- Inhibiteur de la transglutaminase-2, découverte d'une nouvelle protéine humaine: L'élafine	101
III-3-2- Bloqueurs de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8	103
III-3-3- Anticytokines et suppression des lymphocytes T	103
III-3-4- Blocage des lymphocytes B et de la production d'auto-anticorps	105
III-3-5- Antagoniste du CCR9	105
III-3-6- La vaccination peptidique	106
<b>4<sup>ème</sup> PARTIE: ETUDE DE CAS ET DISCUSSION</b>	<b>107</b>
Difficulté du régime sans gluten par une patiente active	108
<b>CONCLUSION</b>	<b>110</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>126</b>

## LEXIQUE DES ABREVIATIONS

AFDIAG= Association Française Des Intolérants au Gluten

AFPSSU= Association française de promotion de la santé dans l'environnement scolaire et universitaire

ALD= Affection de longue durée

ANSM= Agence nationale de sécurité du médicament

ASCT= autologous stem cell transplantation= greffe autologue de cellules souches

ASP= Aspergillopepsine

ATIs=  $\alpha$ -amylase-trypsin inhibitors

ATG= Anti-Transglutaminase

CBP= cirrhose biliaire primitive

CCR9= C-C-chemokine receptor type 9

CMH= complexe majeur d'histocompatibilité

CPA= cellule présentatrice d'antigènes

CSP= cholangite sclérosante primitive

DH= Dermatite herpétiforme

DPPIV= Dipeptidylpeptidase IV

EATL= Enteropathy-associated T cell lymphoma

ELISA= Enzyme-linked immunosorbent assay (en anglais) = Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée.

EMA= Anti-endomysium

ESPGHAN= European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FDA= Food and Drug Administration

GALT= Tissu lymphoïde associé à l'intestin

GERMC= Groupe français d'Etudes et de Recherche sur la maladie cœliaque

GWAS= étude d'association pangénomique

HACCP= Hazard Analysis Critical Control Point

HEGP= Hôpital européen Georges Pompidou

HLA= Antigène leucocytaire humain

HSP= Heat shock proteins

IFN= Interféron

IgA= Immunoglobuline A

SIgA= Immunoglobuline A sécrétée

IL= Interleukine (IL-15, IL-18)

JK= Janus Kinase

LDL= low density lipoprotein= lipoprotéine de basse densité

*L.lactis*= *Lactococcus lactis*

LI-E= Complexe *Lactococcus lactis*-Elafine

LI-WT= *Lactococcus lactis* wild type= *Lactococcus lactis* type sauvage

LIE= lymphocyte intra-épithélial

L B= lymphocyte B

L T= lymphocyte T

MC= Maladie cœliaque

MCR= Maladie cœliaque réfractaire

MFI=IMF=intensité moyenne de fluorescence

MICI= Maladie inflammatoire chronique intestinale

NK= Natural killer

OMS= Organisation mondiale de la santé

PAI= Projet d'accueil individualisé

PEP= Propyl endopeptidase

P (HEMA-co-SS)= Poly (hydroxyéthyl méthacrylate-co-styrene sulfonate)

RSG= Régime sans gluten

TCR= récepteur des lymphocytes T

tTG2 = Transglutaminase 2 tissulaire

TGF= facteur de croissance de transformation

TLR4= Toll like receptor 4

ZO-1= Zonula occludens-1

## INDEX DES FIGURES

**Figure 1 : Céréales non consommables par les cœliaques.** D'après le dossier de presse A.F.D.I.A.G. [www.afgiag.fr](http://www.afgiag.fr) Association française des intolérants au gluten (2014).

**Figure 2: Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque.** Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 3: HLA DQ de la classe II.** Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 4 : Les configurations de HLA dans la maladie cœliaque. A) HLA-DQ2 homozygotes, hétérozygotes et demi-hétérozygote, B) HLA-DQ8 homozygotes, hétérozygotes et DQ8/DQ2.** Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 5 : Application clinique des essais de HLA.** Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 6 : Les complexes CMH classe II-peptide de gluten.** Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 7 : Analyse d'enrichissement des gènes non-HLA associé à la maladie cœliaque.** Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 8 : Etats actif et inactif de la transglutaminase tissulaire (tTG2).** Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 9 : Images de Dermatitis herpétiformes a) face dorsale, b) coudes, c) région sacrale.** FMC Dermatologie, Dermis.net

**Figure 10 : Dérégulation immunitaire dans la maladie cœliaque a) Etat stable; b) Inflammation ou infection.** Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 11 : L'intestin grêle.** [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)

**Figure 12: Les tuniques du tube digestif.** [www.chups.jussieu.fr](http://www.chups.jussieu.fr)

**Figure 13: La muqueuse digestive.** [www.chups.jussieu.fr](http://www.chups.jussieu.fr)

**Figure 14 : Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque.** Bao F, Bhagat G. Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; 22:679-94 (2012).

**Figure 15 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la maladie cœliaque.** Expanding the Spectrum of Gluten-Related Disorders (15 Apr 2013).

**Figure 16: Arbre diagnostic devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque.** Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 54: 136-60 (2012).

**Figure 17: Le modèle de l'iceberg.** West JH, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*; 5:59-62 (2007).

**Figure 18 : Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques.** Matuchansky C., Vahedi K., Morin M.C., Bonthnik Y. Régime sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte *Gastroenterol. Clin Biol*; 23 :B115-B123 (1999).

**Figure 19 : Eléments de taxonomie de quelques plantes utilisées dans l'alimentation humaine.** [www.maladiecoeliaque.com](http://www.maladiecoeliaque.com), site du GERMC (groupe d'étude et de recherche sur la maladie cœliaque).

**Figure 20 : Logo « sans gluten » de l'AFDIAG.** [www.afdiag.fr](http://www.afdiag.fr)

**Figure 21 : Approches expérimentales travaillées dans la lumière de l'intestin grêle qui pourraient être utilisées pour traiter la maladie cœliaque dans le futur.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 11:36-44 (2014).

**Figure 22 : Suggestions de traitements qui empêchent les effets induits par le gluten au niveau de l'épithélium de l'intestin.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 11:36-44 (2014).

**Figure 23 : Les options thérapeutiques basées sur la prévention des cascades immunologiques dans la lamina propria.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 11:36-44 (2014).

## INDEX DES TABLEAUX

**Tableau 1 : Symptômes frustes ou atypiques pouvant révéler une maladie cœliaque.** Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PHR. Trends in the presentation of celiac disease. Am J Med;119:355.e9-14 (2006).

**Tableau 2 : Maladies associées à la cœliaquie.** 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).

**Tableau 3 : Principales causes d'atrophie villositaire intestinale.** Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-entérologie de Jean-Pierre Olives.

**Tableau 4 : Contenu en gluten de différents grains.** www.maladiecoeliaque.com, site du GERM (groupe d'étude et de recherche sur la maladie cœliaque).

**Tableau 5 : Extrait de la liste des produits et prestations remboursables pour nutrition.** S Seiller, H Sainte Marie. Arrêté du 25 Mars 2004 modifiant le titre 1<sup>er</sup> de la liste des produits et des prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. Journal officiel de la république 1<sup>er</sup> Avril 2004 :pp6416-6425.www.legifrance.gouv.fr

**Tableau 6 : Caractéristiques, options thérapeutiques et les résultats dans la maladie cœliaque (RCD).** The advances chronic Disease; 4(2):77-90 (2013).

**Tableau 7 : Comparaison de la fréquence et de la gravité de complication et affections reliées à la maladie cœliaque suivant le suivi ou non du régime sans gluten.** Complications of celiac disease J. Cosnes, I. Nion-Larmurier/ Pathologie Biologie 61 e 21-e26 (2013).

**Tableau 8 : Aperçu du portefeuille thérapeutique dans la maladie cœliaque.** Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology; 11:36-44 (2014).

# INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Le tableau de manifestations gastro-intestinales a été décrit par Samuel Gee dès 1888, mais l'existence d'une atrophie villositaire lors de la biopsie intestinale et le rôle du gluten n'ont été mis en évidence qu'au milieu du XXe siècle. Dans les décennies suivantes, la reconnaissance du mécanisme auto-immun et la mise en évidence d'auto-anticorps spécifiques, notamment anti-transglutaminase ont bouleversé la vision épidémiologique de la maladie cœliaque.

En montrant que les formes atypiques ou latentes étaient beaucoup plus nombreuses qu'envisagé jusqu'alors, ces données ont fait passer la maladie cœliaque du statut de maladie pédiatrique rare à celui de pathologie fréquente à tous les âges. La récurrence intrafamiliale et l'association avec le génotype HLA DQ2 ou DQ8 a confirmé la responsabilité de facteurs génétiques. La prédisposition génétique est fréquente dans la population générale puisqu'environ 30% possèdent le génotype HLA DQ2 ou DQ8. Or seulement 1% des individus présenteront une des formes de la maladie cœliaque alors que tous sont exposés au gluten qui est largement présent dans l'alimentation. Cela suggère que d'autres facteurs, génétiques ou environnementaux, interviennent dans le déclenchement du processus auto-immun.

Au cours du temps, il existe une progression de la maladie latente vers la forme silencieuse, puis la maladie active, et finalement une régression vers la forme latente sous régime sans gluten strict. La maladie cœliaque peut, à long terme, engendrer de graves complications. Le diagnostic et la mise en place d'un régime d'exclusion au gluten sont primordiaux. Cependant, l'adhésion au régime sans gluten reste très contraignante. Compte tenu de ces problèmes, les patients non satisfaits, atteints de la maladie cœliaque, ressentent un besoin de thérapies alternatives. De nouvelles options de traitement pour la maladie cœliaque sont donc en cours de développement. Le pharmacien d'officine, quant à lui, conseille et reste à l'écoute de ces patients et exerce ainsi tout son rôle de veille en termes de santé publique.

Cette thèse, consacrée à la maladie cœliaque, commencera par une partie décrivant cette pathologie. Ensuite, une deuxième partie traitera sa prise en charge. Puis, une troisième partie abordera les avancés thérapeutiques, suivi de témoignages de patients atteints de la maladie cœliaque.

# **1<sup>ère</sup> PARTIE: PRESENTATION DE LA MALADIE COELIAQUE**

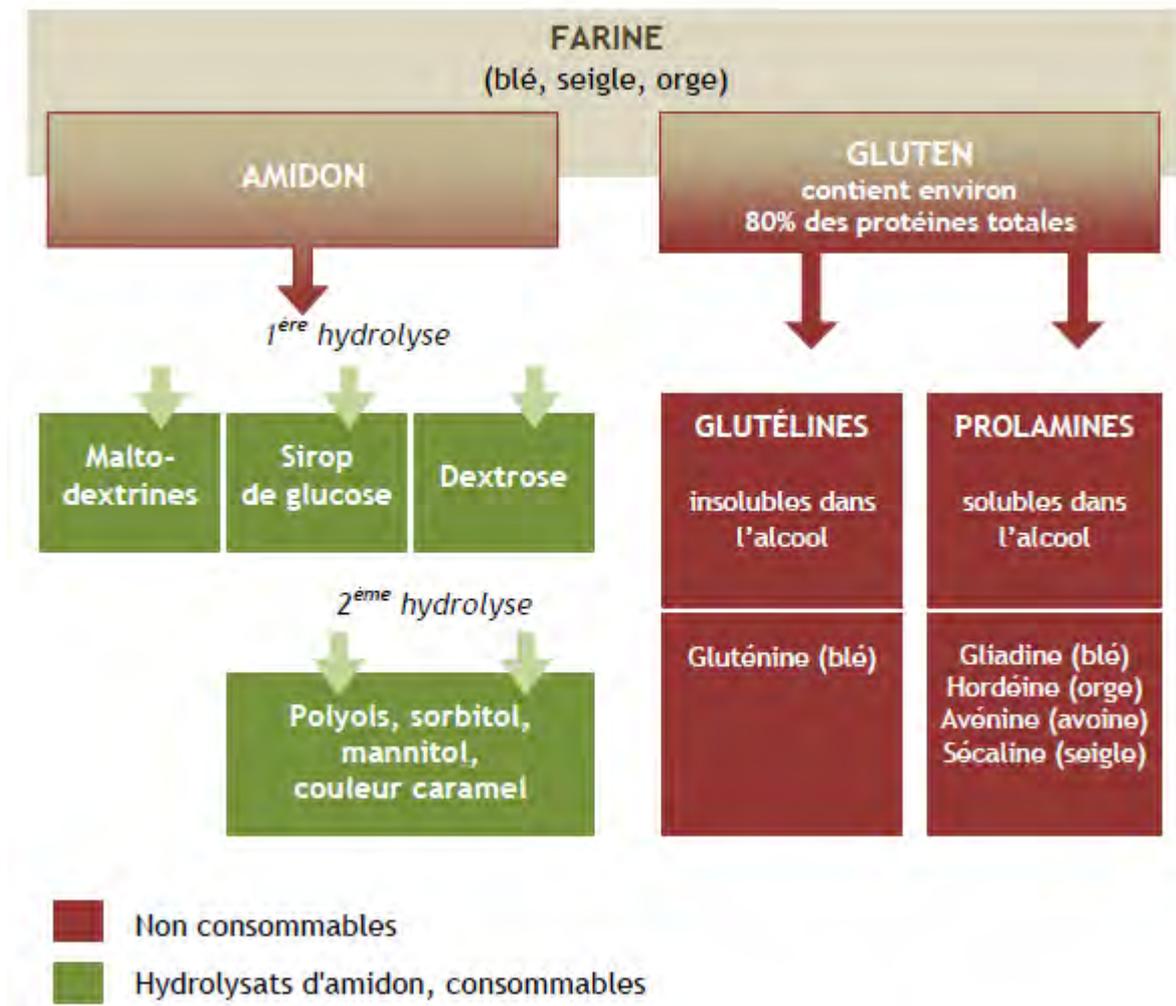
## I-1- Généralités

### I-1-1-Qu'est ce que le gluten?

L'étude scientifique des protéines à partir de grains de céréales remonte au milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle, lorsque Beccari décrit l'isolement du gluten du froment. Plus tard, en 1907, Osborne sépare les protéines de blé en fonction de leur solubilité.

Le grain des céréales concernées est constitué d'un polysaccharide (sucre complexe), l'amidon, et d'un mélange complexe de protéines.

Le gluten est la masse des protéines insolubles dans l'eau restant après extraction de l'amidon. Il représente environ 80% des 9 à 10 g de protéines pour 100 g que contiennent les farines. Seules les protéines du blé (dont froment, épeautre, kamut, engrain...), de l'orge et du seigle (dont triticales : hybride de blé et de seigle) sont toxiques pour les intolérants au gluten.



**Figure 1 : Céréales non consommables par les cœliaques. D'après le dossier de presse A.F.D.I.A.G. 2014 Association française des intolérants au gluten [1].**

Le gluten est composé de 2 fractions (**Figure 1**) que nous pouvons distinguer par leur caractère soluble ou non dans l'alcool :

- la fraction la plus toxique du gluten est représentée par les **prolamines**, solubles dans l'alcool (gliadines pour le blé). Beaucoup plus petites, elles apportent les propriétés de viscosité et d'extensibilité à la pâte à pain.
- l'autre fraction, moins toxique, les **glutélines**, solubles uniquement dans les solutés basiques (gluténines pour le blé). Ce sont des protéines agrégées, de haut poids moléculaire, qui apportent le caractère élastique à la pâte à pain.

Les gliadines, prolamines du blé, ont été les plus étudiées. Il a été montré que ce qui était le plus toxique pour les patients atteints de la maladie cœliaque était le taux de prolamines non seulement par leur teneur en acides aminés porteurs de fonctions amides (glutamate et aspartate), mais également par leur teneur en proline [2].

Les prolamines toxiques dans les autres céréales concernées sont les sécalines pour le seigle et les hordéines pour l'orge. Le blé, le seigle et l'orge ont, dans leurs prolamines, les mêmes séquences d'acides aminés, donc il faudra exclure de façon systématique ces céréales de l'alimentation. On ne retrouve pas ces séquences dans les céréales comme le maïs ou le riz qui sont bien tolérées.

Ces acides aminés en forte proportion empêchent une protéolyse complète du gluten par les enzymes gastriques et pancréatiques, laissant de très longs peptides à l'origine de l'inflammation et de la réponse auto-immune chez les intolérants au gluten.

### Cas particulier de l'avoine:



Un régime sans gluten strict est le traitement thérapeutique actuellement disponible pour les patients atteints de la maladie cœliaque. Traditionnellement, ce régime a exclu le blé, l'orge et le seigle, tandis que la présence de l'avoine est un sujet de débat.

En effet, la protéine avénine de l'avoine contient beaucoup plus d'acides aminés soufrés que celle du blé ou des autres céréales. Cette avénine présente une teneur en proline inférieure à celle de la gliadine de blé, et cela pourrait contribuer à la faible toxicité éventuelle de l'avoine [2].

Les recherches les plus récentes indiquent que certaines cultures d'avoine peuvent effectivement être une partie sécuritaire d'un régime sans gluten. Cependant, des chercheurs ont trouvé une corrélation directe entre l'immunogénicité de différentes variétés d'avoine et la présence des peptides spécifiques avec une plus ou moins grande immunotoxicité potentielle. Ces résultats suggèrent qu'il y a une large gamme de variation d'immunotoxicité des cultures d'avoine qui pourrait être due à des différences dans le degré d'immunogénicité dans leurs séquences [3].

Onze études ont été menées chez les adultes atteints de la maladie cœliaque et n'ont montré aucun effet négatif de la consommation d'avoine: Trois études ont été menées dans le Royaume-Uni, cinq en Finlande, et une en Norvège, Irlande et Suède. Le nombre de sujets de chaque groupe a varié de quatre à trente-cinq, et les sujets impliqués ont consommé entre 34 et 100 g/j d'avoine pour une durée comprise entre 14 jours et cinq ans.

Il a été conclu de ces études que la majorité des patients atteints de maladie cœliaque peut consommer jusqu'à 100 g /j d'avoine (non contaminée par d'autres céréales), ce qui augmenterait l'acceptabilité de la maladie cœliaque et l'adhésion à un régime sans gluten. L'intérêt principal est que l'avoine est de haute valeur nutritionnelle, fournissant une riche source de vitamines, de minéraux et de fibres, notamment des fibres solubles censées aider à réduire le cholestérol LDL [4,5].

Il faut cependant faire attention à la contamination fréquente de l'avoine par le blé lors des circuits de production (croissance, passage au moulin) et de préparation (fabrication des produits à base d'avoine) des céréales.

### **I-1-2-La maladie cœliaque : une pathologie émergeant dès l'antiquité et la conséquence « d'une agriculture intensive »**

Les données archéologiques récentes et intrigantes, en grande partie de la région Gobleki Tepe du Croissant fertile, indiquent que la maladie cœliaque a probablement émergé lorsque les humains sont passés de groupes de chasseurs-cueilleurs aux sociétés dépendantes de l'agriculture pour garantir un approvisionnement alimentaire stable et plus sûr.

Le Gobekli Tepe en Turquie du Sud est désormais reconnu comme le site de l'une des plus importantes découvertes archéologiques modernes, ayant un fort impact sur l'histoire et le développement de l'homme, et en particulier sur l'origine de différents troubles comme la maladie cœliaque [6]. Des fouilles récentes ont conduit non seulement à des informations importantes sur les origines des sociétés ritualisées, mais aussi sur « le berceau de l'agriculture », apprécié pour sa diversité d'espèces végétales sauvages et de cultures néolithiques fondatrices. Des études d'empreintes génétiques ont ainsi établi une relation claire entre les espèces sauvages de blé et d'autres formes modernes de grains qui contiennent plus de gliadines immunogènes à cause d'une agriculture devenue plus intensive [7].

En 1856, Francis Adams, a donné à la Société Sydenham une conférence, basée sur la traduction d'un dialecte grec, sur les caractéristiques cliniques de la maladie cœliaque avec des recommandations pour le traitement faites par un médecin grec, Arataeus de Cappadocia, dans le deuxième siècle de notre ère. Arateus utilisait le mot « cœliaque », venant du grec, « koliakos » (signifiant « abdominale ») pour détailler la maladie cœliaque incluant les symptômes de diarrhée et de malabsorption. Par la suite, un autre cas observé dans l'antiquité a également été mis en avant par des chercheurs italiens, chez une jeune femme au premier siècle après JC dans une région apparemment exposée à des méthodes de culture de blé un peu plus intensive [8].

Beaucoup plus tard, en 1888, Samuel Gee, un médecin travaillant à l'hôpital pour enfants de Great Ormond Street à Londres, a fourni la première description moderne clinique de la maladie cœliaque chez les enfants, notant que le trouble peut survenir à tout âge, et a suggéré que l'alimentation pourrait finalement mener à la guérison [9]. Il a également rapporté le cas d'un enfant dont l'état a été amélioré avec un régime de moules, suivi d'une rechute une fois la saison des moules terminée. En 1924, Haas aux Etats-Unis a publié des résultats montrant une amélioration des troubles avec un régime à base de bananes, un traitement populaire depuis des décennies [10]. Par la suite, Dicke et son collègue aux Pays-Bas ont fourni des preuves clinique et pré-cliniques de l'effet thérapeutique d'un régime sans gluten. En 1954, Paulley au Royaume-Uni détaille les changements pathologiques liés à la maladie cœliaque dans l'intestin grêle à partir de spécimens chirurgicaux de patients atteints de stéatorrhée (selles graisseuses).

Au cours des dernières années, de nouvelles données ont émergé sur pratiquement tous les aspects de la maladie cœliaque, y compris de nouvelles techniques d'imagerie et de nouvelles options de traitements [11].

Fait intéressant, même maintenant, le passage d'un processus d'alimentation basée sur la cueillette à des sociétés productrices de denrées alimentaires continue dans certaines populations. Ces changements rapides de l'environnement, y compris l'émergence des méthodes de culture de blé, peuvent être un élément critique dans le développement de la maladie cœliaque [12].

Enfin, dans une étude publiée en Décembre 2012 dans *The Journal of Experimental Medicine*, des chercheurs révèlent que deux protéines n'appartenant pas à la famille du gluten et importantes pour la résistance du blé contre les animaux nuisibles activent le système immunitaire inné. Plus précisément, l'équipe de recherche montre que deux molécules appelées ATIs (pour  $\alpha$ -amylase-trypsin inhibitors) sont capables de se fixer sur un récepteur qui normalement reconnaît des molécules d'organismes pathogènes, et stimulent ainsi les cellules du système immunitaire inné à produire des médiateurs de l'inflammation. Les ATIs jouent un rôle important dans la défense des céréales contre les animaux nuisibles et il est possible que la culture sélective de blés à haut rendement et forte résistance contre les animaux nuisibles ait conduit à une augmentation de la teneur en ATIs du blé [13]. Cette découverte révèle que le gluten ne serait pas le seul élément responsable de l'immunogénicité des céréales.

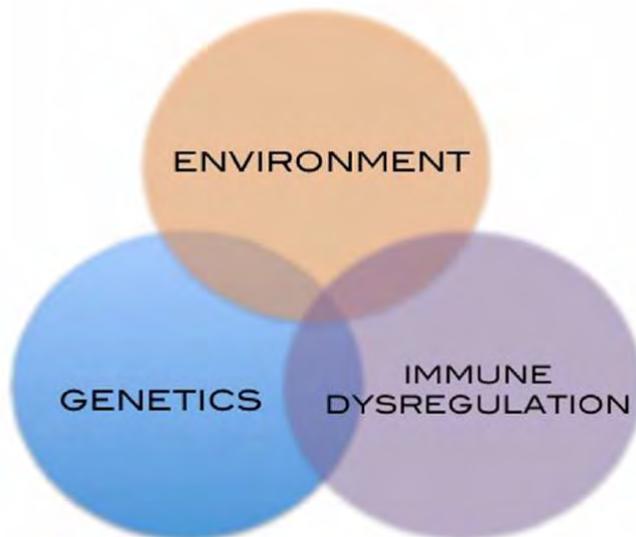
### **I-1-3- Epidémiologie**

En France, la prévalence, proportion de sujets atteints de la maladie cœliaque à un moment donné, chez l'adulte se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses, ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues [14]. Les études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiquée il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués [15]. Dans les pays occidentaux, la prévalence de la maladie cœliaque se situe entre 0,7 et 2% dans la population générale, mais elle est de 3 à 6% chez les diabétiques de type 1, de 10 à 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque, de 3 à 15% chez les sujets ayant une anémie ferriprive, de 1 à 3% en cas d'ostéoporose [14]. La fréquence varie selon l'origine ethnique. Des prévalences incidences proches de celles de l'Europe ou les Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde. En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du Sud Est et en Afrique noire.

L'incidence, le nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2-3 à 9-13 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an [16]. Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement davantage une reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques qu'une réelle augmentation du nombre de nouveaux cas. Des différences dans la prévalence de gènes de prédisposition et dans les modalités de la diversification alimentaire (introduction plus précoce ou plus tardive du gluten) pourraient également expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la maladie [14].

## I-2- Physiopathologie de la maladie cœliaque

De nombreuses études sur les caractéristiques de la maladie cœliaque ont été réalisées. Même si la pathogenèse de la maladie et la physiopathologie restent incomplètement comprises, la maladie résulte de l'interaction de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux mais aussi de facteurs immunologiques (**Figure 2**).



**Figure 2: Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque**

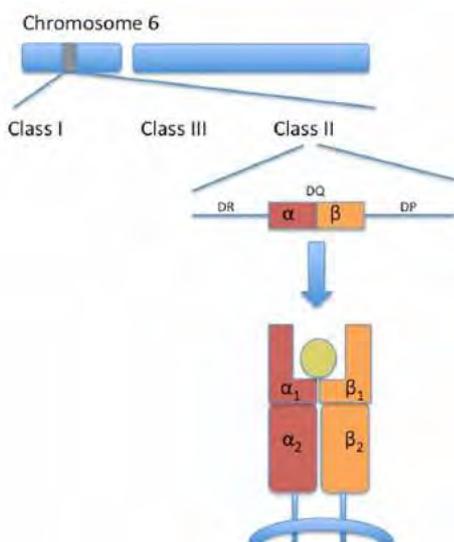
### I-2-1- Génétique

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. Les études épidémiologiques montrent que jusqu'à 20 % des parents du premier degré sont touchés par la maladie avec des taux de 75 à 80 % de concordance chez les jumeaux monozygotes et 10 % pour les jumeaux dizygotes. Les plus forts et les mieux caractérisés des facteurs génétiques de susceptibilité à la maladie cœliaque sont les antigènes leucocytaires humains (HLA) de classe II appelés HLA-DQ2 et HLA-DQ8, molécules responsables de la présentation des antigènes aux cellules immunitaires. Cependant, même si HLA-DQ2 ou DQ8 sont nécessaires (très majoritairement) pour développer la maladie, d'autres facteurs génétiques ou environnementaux sont aussi impliqués dans le développement de la maladie cœliaque. En effet, environ 25 à 30 % des personnes européennes possèdent le génotype HLA DQ2 ou DQ8, mais seulement 1 % de ces personnes développeront la maladie cœliaque dans leur vie, soulignant le rôle des facteurs supplémentaires.

Des études génétiques récentes de grande envergure, appelées études d'association pangénomique (GWAS), ont identifié un certain nombre de facteurs génétiques communs non-HLA (beaucoup de gènes impliqués dans l'immunité) associés à la maladie cœliaque qui contribuent individuellement à une petite quantité au risque global, mais représentent un grand potentiel dans la découverte des voies nouvelles impliquées dans la pathogenèse de la maladie.

### I-2-1-1- La génétique de HLA-DQ2 & -DQ8 et les risques de pathologie

HLA est le nom du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'humain. Ces gènes résident sur le chromosome 6 et sont divisés en trois classes (I-III) (**Figure 3**). HLA-DQ est une molécule de classe II sur le chromosome 6 responsable de la présentation de peptides à partir de l'extérieur des cellules (par rapport aux molécules de la classe I qui présentent les peptides au niveau intracellulaire et les molécules de classe III qui codent pour des protéines du complément). HLA-DQ est composé d'un hétérodimère  $\alpha/\beta$  codé par des gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 respectivement. L'hétérodimère  $\alpha\beta$  est un récepteur de surface de cellule se trouvant sur des cellules présentatrices d'antigène (CPA).

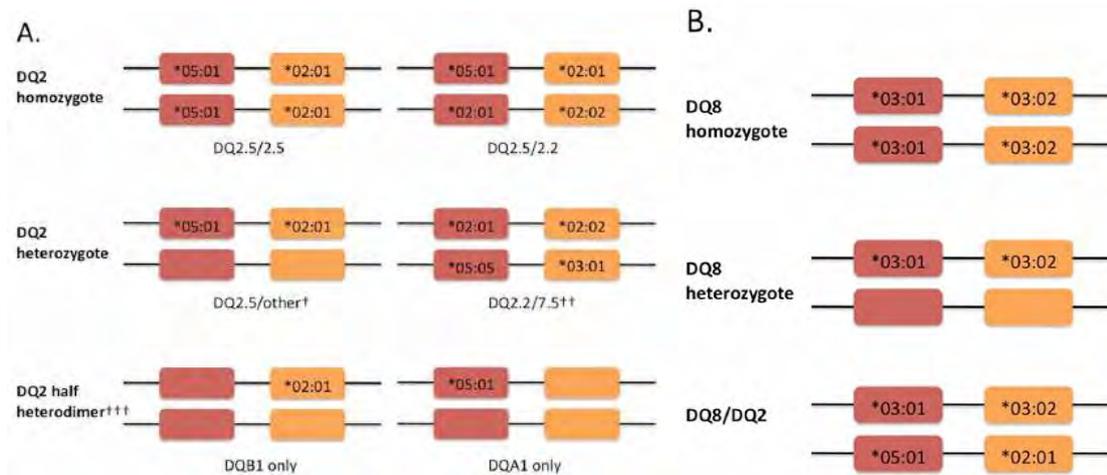


**Figure 3: HLA-DQ de la classe II**

La génétique de la maladie cœliaque est complexe parce que le nombre, le type et la configuration des allèles DQA1 et DQB1 déterminent le risque de maladie. L'actuelle nomenclature de l'OMS est HLA suivi d'un trait d'union suivi du gène (par exemple, HLA-DQA1, HLA-DQB1, etc.), un astérisque (séparateur), groupe allèle (champ 1), deux points (séparateur de champ), protéines (champ 2).

L'isoforme codée par une combinaison spécifique de gènes DQB1 et DQA1 peut être exprimé comme HLA<sub>x.y</sub> où x fait référence à DQB1 et y à DQA1.

Par exemple, DQ2.5 est la protéine codée par DQB1 \* 02 et DQA1 \* 05, soit hérités en *cis* (sur le même chromosome) ou en *trans* (sur différents chromosomes).



**Figure 4 : Les configurations de HLA dans la maladie cœliaque. A) HLA-DQ2 homozygotes, hétérozygotes et demi-hétérozygote, B) HLA-DQ8 homozygotes, hétérozygotes et DQ8/DQ2.**

La configuration de HLA peut présenter différents niveaux de risque de maladie cœliaque (**Figure 4**). Les groupes de plus haut risque sont ceux qui portent DQB1 \* 02 sur les deux chromosomes (soit homozygotes), connu comme effet de dose de gène. DQB1 \* 02 homozygote (portant deux allèles DQB1 \* 02) a une prévalence estimée de 2 % dans la population, mais représente 25 % de tous les patients cœliaque en raison d'une quintuple augmentation du risque estimé de la maladie cœliaque par rapport aux hétérozygotes (portant un seul allèle DQB1 \* 02). Des études ont montré que la réponse des lymphocytes T helper CD4 + à partir des individus homozygotes DQB1 \* 02 est plus forte que la réponse des individus hétérozygotes [17]. En outre, l'homozygotie DQB1 \* 02 peut être associée à un âge plus jeune de début de la maladie et une évolution clinique plus compliquée. Les hétérozygoties DQ2.5 (DQB1 \* 02 / DQA1 \* 05) sont les configurations HLA les plus courantes et représentent jusqu'à 50 % des types HLA trouvés chez les patients de la maladie cœliaque. Bien que DQ2.2 (DQB1 \* 02 / DQA1 \* 02) est hautement homologue à DQ2.5, il porte seul peu de risque de maladie cœliaque due à une diminution de la stabilité des peptides liés.

Une petite minorité de patients cœliaques porte un seul des allèles de risque HLA- DQ2 hétérodimère : HLA- DQA1 \* 05 (05 : 01 ou 05 : 05 ) ou HLA- DQB1 \* 02 (02 : 01 ou 02 : 02 ). Ceci est appelé le « demi-hétérodimère » (**Figure 4**). Cluster, un généticien européen spécialiste de la maladie cœliaque a étudié plus de 1000 patients cœliaques et a constaté que 6 % portaient ni HLA- DQ2, ni –DQ8 [18].

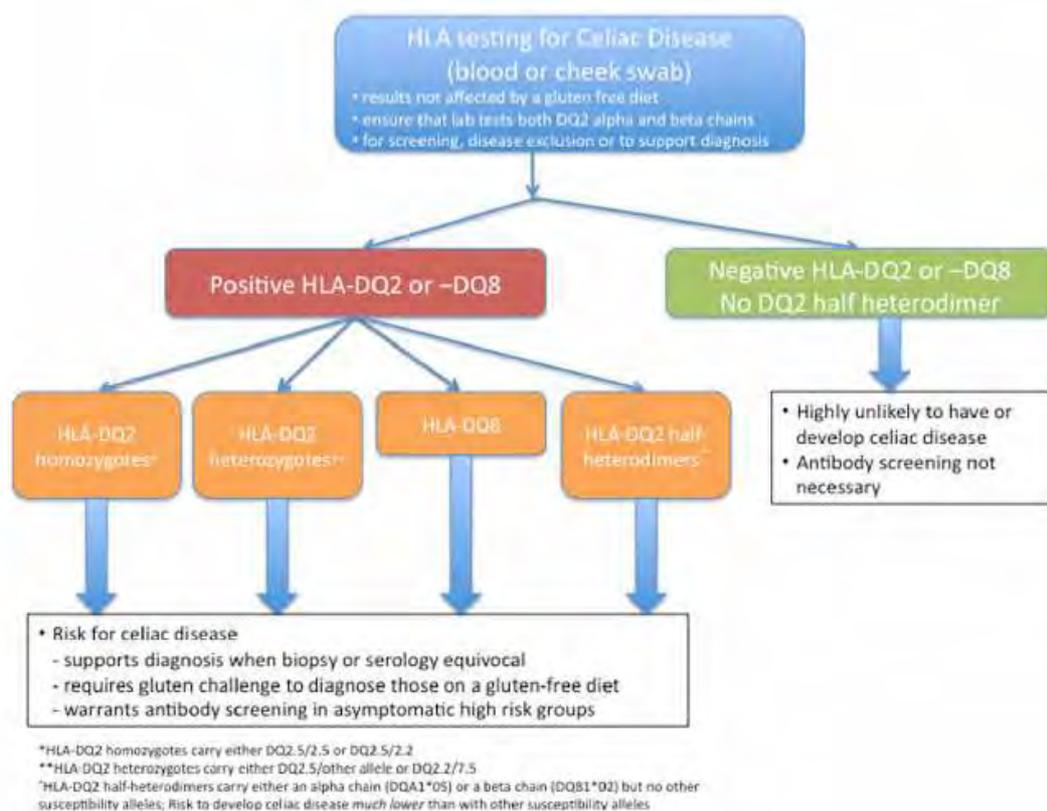
Parmi ces patients, 93 % (57/61) portaient cette demi-hétérodimérie DQ2 avec près des trois quarts portant seulement l'allèle DQB1 \* 02.

La prévalence des individus portant une seule copie de DQB1 \* 02 était augmentée chez les patients cœliaques par rapport aux témoins, tandis que celle portant 1 seule DQA1 \* 05 était plus élevée chez les individus sains par rapport aux patients, indiquant une association négative pour le demi-hétérodimère DQA1 \* 05.

DQ8 est un hétérodimère composé de chaînes  $\alpha$  codées par DQA1 \* 03 : 01 et chaînes  $\beta$  codées par DQB1 \* 03 : 02. Quand ils sont hérités sur le même chromosome, ils se trouvent sur un haplotype DRB1 \* 04 noté alors comme DR4 – DQ8. La prévalence de l'allèle HLA - DQ8 dans la population générale varie géographiquement avec des taux plus élevés chez les personnes originaires du Moyen- Orient et du Sud de l'Amérique. Dans la globalité de la maladie cœliaque, HLA- DQ8 se trouve chez 5-10 % des patients.

Comme avec DQ2, le risque de maladie avec HLA- DQ8 suit un gradient. Le risque le plus élevé semble être chez les personnes hétérozygotes qui héritent à la fois de DQ8 et DQ2 ; cependant, la prévalence globale de transporter à la fois DQ8 et DQ2 est faible à 2,5%. De plus, il est à noter que l'homozygotie DQ8 confère un risque accru par rapport à DQ8 hétérozygote.

**Le développement de la maladie cœliaque chez les individus qui sont HLA - DQ2 et - DQ8 négatifs est extrêmement rare.** Dans une grande étude collaborative européenne, seulement 4 des 1 008 patients (0,4%) remplissent les critères pour la maladie cœliaque, mais ne porte pas DQ2 (y compris la forme demi-hétérodimère), ni DQ8. Aucune autre association de classe I ou II n'a été identifiée dans ce sous-groupe [18]. À l'appui de ces résultats, deux études supplémentaires aux Etats-Unis et en Italie ont trouvé une négativité pour DQ2 / 8 dans la prévalence de la maladie cœliaque se situant de 0,16 à 0,9 % [19]. Ainsi, dans un très petit groupe de patients, en cas de suspicion clinique élevée accompagnée de signes sérologiques et histologiques, la maladie cœliaque peut néanmoins être diagnostiquée en l'absence de HLA- DQ2 ou –DQ8. Cependant, l'ensemble du risque de la maladie cœliaque chez les personnes qui ne portent pas DQ2 ou DQ8 est très faible. Ces résultats appuient donc l'utilisation de tests HLA pour leur haute valeur prédictive négative (**Figure 5**).



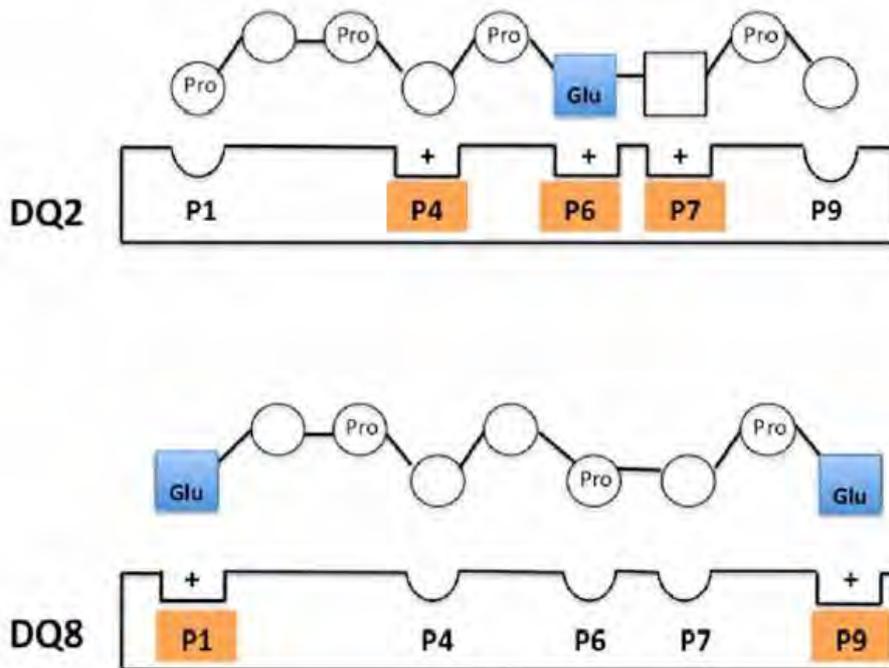
**Figure 5 : Application clinique des essais de HLA.**

### I-2-1-2- La liaison de peptides à HLA

HLA- DQ2 et -DQ8 jouent un rôle clé dans la maladie cœliaque en raison de leurs propriétés physicochimiques et de leur capacité de liaison à des peptides spécifiques désamidés par la transglutaminase tissulaire 2 (tTG2). Les deux HLA-DQ2 et -DQ8 contiennent des poches chargées positivement avec une préférence pour la liaison des particules chargées négativement. Plus précisément, dans DQ2, la lysine  $\beta$ 71 lui confère une préférence pour la liaison de résidus peptidiques chargés négativement aux positions P4, P6 et P7 (**Figure 6**) [20]. Le polymorphisme du résidu  $\beta$ 57 de DQ8 peut créer un environnement basique avec une préférence pour la liaison des résidus chargés négativement à P9 (**Figure 6**) [21]. Des molécules CMH de classe II HLA -DQ2 et -DQ8 se lient de préférence à un résidu glutamate du peptide de gluten en position 6 et position 1/9 respectivement. Cette liaison est renforcée par un glutamate chargé négativement et une poche de la molécule HLA chargée positivement, ce qui est le cas pour DQ2 et DQ8.

Dans la maladie cœliaque, ces molécules HLA sur les cellules présentatrices d'antigènes présentent les peptides de gluten (riches en prolines) aux lymphocytes T CD4+, les activant ainsi [22].

La taille du fragment peptidique définit l'activité stimulatrice, avec des fragments plus grands, une stimulation accrue de lymphocytes T CD4+ est démontrée par rapport aux plus petits fragments. En outre, la désamidation semblerait en faveur de la liaison de ces peptides à HLA -DQ2 ou -DQ8, mais des études ont suggéré que ce processus ne serait pas forcément nécessaire pour la stimulation des cellules T CD4+, en particulier dans le cas de HLA- DQ8.

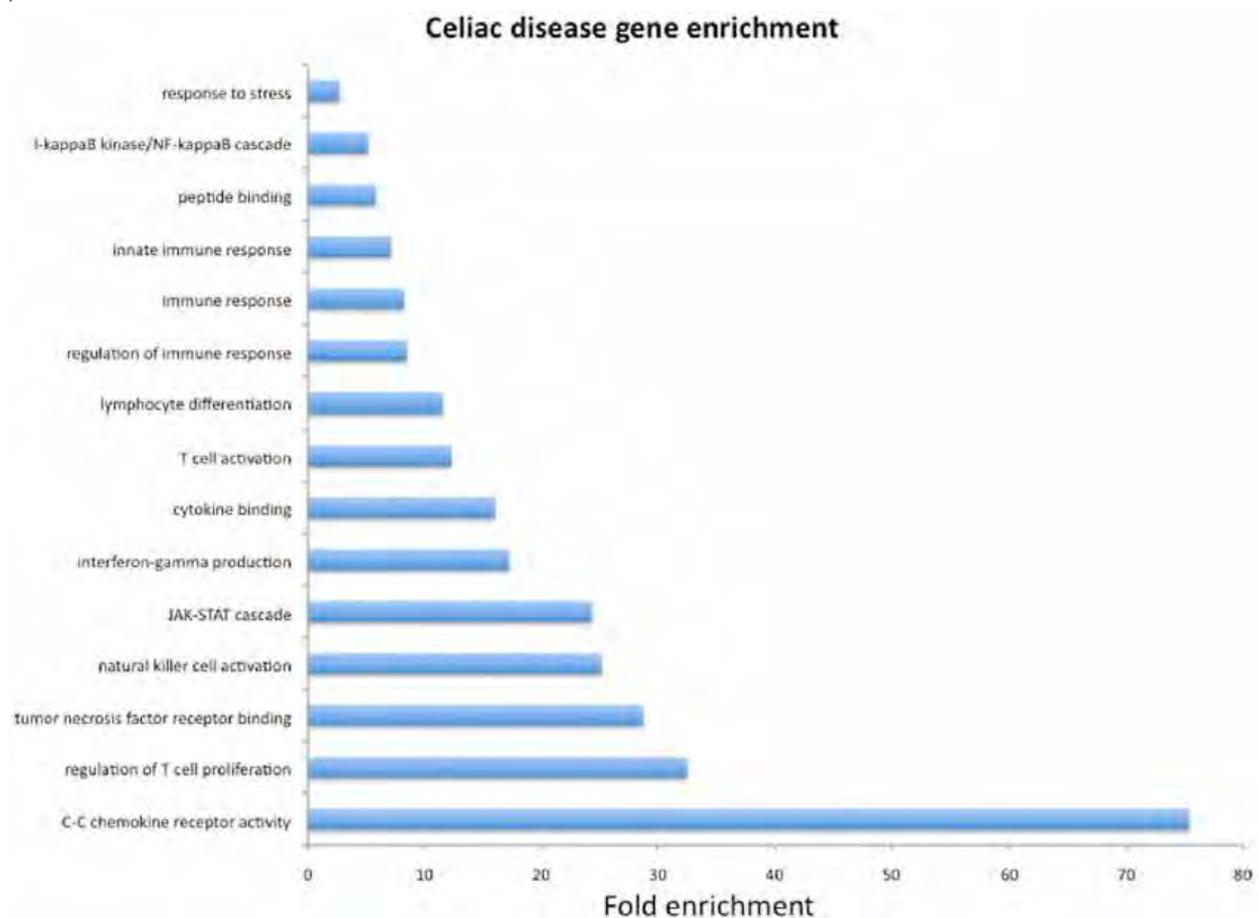


**Figure 6 : Les complexes CMH classe II-peptide de gluten.**

### **I-2-1-3- Les facteurs génétiques susceptibles non-HLA et leur rôle dans la pathogenèse de la maladie.**

HLA est le facteur de susceptibilité génétique le mieux caractérisé dans la maladie cœliaque, mais il n'est pas caractéristique pour toute « hérédité » de la maladie, ce qui suggère que d'autres facteurs génétiques jouent un rôle supplémentaire. Des études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié un certain nombre de facteurs susceptibles d'être des candidats génétiques dans la maladie cœliaque. Les résultats de GWAS éclairent sur de nouveaux gènes et voies génétiques impliquées dans la pathogenèse de la maladie. Le défi immédiat consiste à identifier des variantes dans ces régions qui sont fonctionnellement importantes pour élucider leur rôle dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. À ce jour, des localisations génétiques non-HLA, hébergeant 115 gènes, ont été associées à la maladie

cœliaque en utilisant GWAS. Parmi ces derniers, 28 gènes, liés au système immunitaire, peuvent être regroupés en catégories basées sur leurs fonctions et voies de signalisation. Les analyses d'enrichissement indiquent que ces gènes sont largement impliqués dans la réponse immunitaire innée et adaptative, entre autres (**Figure 7**). Pris dans leur ensemble, ces résultats soulignent l'importance d'une dysrégulation immunitaire dans la maladie cœliaque en confirmant le rôle de la réponse immunitaire adaptative ainsi que les voies impliquées dans l'immunité innée. Les études post-GWAS devront se concentrer sur l'élucidation de la base fonctionnelle de ces variantes génétiques.



**Figure 7 : Analyse d'enrichissement des gènes non-HLA liés au système immunitaire et associés à la maladie cœliaque**

Un résultat intéressant issu de GWAS est le chevauchement des variantes identifiées dans un certain nombre de maladies différentes dont plusieurs traits sont liés au système immunitaire. Des localisations communes ont été identifiées avec le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, suggérant des origines génétiques communes pour ces maladies liées au système immunitaire.

Cependant, les localisations non-HLA dans la maladie cœliaque sont estimées représenter seulement une petite proportion du risque génétique global pour la maladie cœliaque.

La raison de ce « manque d'héritabilité » est toujours en cours d'investigation et pourrait être expliqué par la contribution de variantes génétiques fortement pénétrantes mais avec des fréquences d'allèles inférieures à ceux étudiés dans GWAS. Ces rares variantes peuvent avoir plus d'impact sur la susceptibilité de la maladie que des variantes communs découverts à ce jour. Dès que les études de séquençage à grande échelle seront achevées, les rôles que jouent les variantes génétiques rares dans la pathogenèse de la maladie cœliaque deviendront plus clairs. En outre, les rôles des interactions gène-gène et gène-environnement doivent être explorés plus avant dans la maladie cœliaque.

## **I-2-2- Environnement**

Les facteurs environnementaux jouent clairement un rôle important dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. Le déclencheur primaire dans la maladie est le gluten, et, au cours de la dernière décennie, de nombreuses études ont contribué à notre compréhension de la biochimie du gluten et des épitopes antigéniques, leurs modes de transport à travers l'épithélium de l'intestin grêle, la modification par les tTG et la liaison aux cellules présentatrices d'antigènes dans la *lamina propria* avec l'activation subséquente de l'immunité adaptative. En outre, il est devenu clair que le gluten est associé à des réponses immunitaires innées dans l'épithélium intestinal et que les lymphocytes cytotoxiques intra-épithéliaux semblent également jouer un rôle central. Enfin, des données émergentes impliquent le microbiote (à la fois commensal et pathogène) dans la pathogenèse de la maladie, tandis que les études épidémiologiques ont suggéré que (i) l'introduction trop tôt ou trop tard du gluten à des enfants, (ii) l'accouchement par césarienne ainsi que (iii) l'absence de l'allaitement maternel sont des facteurs de risque importants pour le développement de la maladie cœliaque.

### **I-2-2-1- Le gluten et le transport des fragments de peptides à l'épithélium**

Le blé, le seigle et l'orge appartiennent à la même tribu appelée *Triticeae*, et plus globalement à la famille des *Poaceae*, à laquelle appartient également l'avoine, appartenant lui à la tribu *Aveneae*. Bien que le «gluten» soit utilisé comme terme général pour décrire le déclenchement de la maladie cœliaque, les particularités du gluten se réfèrent aux peptides activant la maladie, trouvés essentiellement dans le blé. Le Gluten comprend deux différents types de protéines, les gliadines et les gluténines, capables de déclencher la maladie (cf partie I-1-1). Les peptides dans l'orge et le seigle, hordéines et sécalines respectivement,

sont également capables d'activer la réponse inflammatoire intestinale et la maladie. En revanche, l'avoine, constitués de peptides appelés avénines, déclenchent rarement la maladie cœliaque (cf partie I-1-1).

Les gliadines, gluténines, hordéine et sécalines contiennent des teneurs élevées en proline et glutamine qui les rendent résistants à la dégradation par l'acide gastrique, pancréatique et par les enzymes de la bordure en brosse intestinale car ceux-ci n'ont pas d'activité prolylendopeptidase. Cela suscite d'ailleurs un intérêt soutenu de s'appuyer sur certaines activités d'endopeptidases bactériennes ou fongiques comme stratégie thérapeutique.

Le transport des fragments peptidiques à travers l'épithélium de l'intestin grêle et la perméabilité intestinale ont été le sujet d'intenses recherches dans la maladie cœliaque, mais leur rôle principal dans la pathogenèse de la maladie reste mal compris [23]. Des fragments peptidiques qui ont été résistants à la dégradation peuvent être transportés à travers l'épithélium principalement par voie transcellulaire. Cette voie permet un passage direct des fragments, de la lumière intestinale vers le milieu intérieur à travers les cellules de l'épithélium intestinal. Les jonctions serrées (*zonula occludens*) jouent ainsi un rôle dans le transport de peptides et les études d'association de l'ensemble du génome dans la maladie cœliaque ont trouvé une susceptibilité du polymorphisme nucléotidique dans les gènes associés aux jonctions serrées. Cependant, il est difficile de savoir si une perméabilité intestinale altérée est une cause primaire ou une conséquence de l'inflammation intestinale.

En outre, le rôle du blocage de la jonction serrée comme une stratégie thérapeutique a été étudiée (Cf III-2-1). Un autre mécanisme du transport transcellulaire de gliadine implique un rétro-transport exceptionnel d'IgA-gliadine par le récepteur CD71. CD71, un récepteur de la transferrine, a été montré pour être régulé à la hausse et exprimé dans la maladie cœliaque active. Il conduirait à une diminution de la dégradation de la gliadine et la translocation de celle-ci, très inflammatoire, vers la *lamina propria*. Ce mécanisme se déroulerait alors comme le soi-disant phénomène du « cheval de Troie ».

### **I-2-2-2- Le microbiote**

Un domaine émergent est le rôle du microbiote humain dans la santé humaine et notamment dans la maladie cœliaque. L'intestin humain recèle un grand nombre et une variété importante de micro-organismes commensaux qui sont complexes et dynamiques. Au cours des 5 dernières années, il y a eu d'importants développements technologiques dans le

séquençage à haut débit qui ont permis aux enquêteurs de caractériser le microbiote humain en utilisant des méthodes sans culture, connu sous le nom de métagénomique. Alors que le microbiote d'un individu est unique, il existe des preuves qu'il puisse être partagé en partie entre les membres d'une même famille. Le microbiote est influencé par l'alimentation, et le jeu entre l'alimentation et le microbiote affecte les fonctions métaboliques. De façon intéressante, il y a des interactions importantes entre le microbiote intestinal, l'alimentation et le système immunitaire qui apparaissent contribuer à des phénotypes tels que l'obésité, maladie inflammatoire de l'intestin et la maladie cœliaque [24].

Les études du microbiote intestinal dans la maladie cœliaque sont encore à leurs débuts et ont donné des résultats contradictoires probablement en raison de différentes approches expérimentales (analyse des fèces ou d'échantillons de biopsie) dans différentes populations de patients de différents pays. Tous ces facteurs peuvent biaiser l'analyse du microbiote. [25]. D'autres études ont analysé le profil métabolique d'échantillons du microbiote intestinal (par exemple, acides gras à courte chaîne, composés volatils...) des patients cœliaques ainsi que des parents du premier degré des patients cœliaques et des différences significatives par rapport aux témoins ont été trouvées. Des études supplémentaires utilisant diverses méthodes ont trouvé des différences dans la composition bactérienne fécale et/ou des muqueuses intestinales au niveau principalement des *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobactéries*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus* entre patients cœliaques (à la fois traités et non traités) et des contrôles. Les mêmes différences dans la composition microbienne ont également été trouvées entre adultes et enfants ayant la maladie cœliaque et des individus sains (Nistal et al 2011 [26]). Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à trouver des différences dans le microbiote entre les cas pathologiques et contrôles [27]. Un article récent a néanmoins émis l'hypothèse que le microbiote intestinal, pris dans son ensemble, détermine le passage de la tolérance à la réponse immunitaire chez les nourrissons génétiquement sensibles et a constaté un manque de *Bacteroidetes* et une abondance des *Firmicutes* dans une étude longitudinale chez des nourrissons à risque suivis de la naissance à 24 mois (Sellitto et al 2012 [28]). D'autres études utilisant des approches génomiques combinées sont nécessaires pour clarifier le rôle du microbiote dans la maladie cœliaque.

Compatible avec le rôle de l'alimentation dans la modulation du microbiote intestinal, un régime alimentaire sans gluten conduit à des diminutions de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* chez les individus sains [29].

De plus, des études animales et humaines suggèrent des interactions possibles entre les bactéries commensales et la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque [30,31]. Des études chez l'animal ont aussi suggéré que le microbiote dans la maladie cœliaque pourrait modifier la perméabilité intestinale, contribuant ainsi à la pathogenèse de la maladie. À ce jour, des études utilisant des probiotiques dans la maladie coeliaque sont réalisées.

Malgré les progrès technologiques dans l'étude du microbiote intestinal humain, beaucoup de questions demeurent sans réponse sur le rôle des bactéries commensales dans les maladies à médiation immunitaire gastro-intestinales telles que la maladie cœliaque ou certaines maladies intestinales inflammatoires. Tout d'abord, et c'est peut-être la question la plus importante, il est nécessaire de savoir si les altérations du microbiote intestinal sont une cause ou une conséquence de l'inflammation intestinale. Il existe des éléments de preuve à l'appui des deux hypothèses et des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider la cause et l'effet. En outre, il y a un intérêt certain à comprendre comment les altérations microbiennes peuvent être utilisées pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques, bien que les essais cliniques fassent défaut dans la maladie cœliaque. Des interrogations demeurent donc à propos des impacts du régime sur le microbiote et de l'origine des modifications du microbiote intestinal ainsi que vis-à-vis de l'effet de différentes bactéries commensales sur la fonction immunitaire. Enfin, le rôle des champignons et des virus commensaux n'a pas été étudié dans la maladie cœliaque.

### **I-2-2-3- Les autres facteurs de risque environnementaux**

Outre le microbiote commensal, un certain nombre d'autres facteurs, y compris les pathologies infantiles (notamment les infections à rotavirus) le mode d'accouchement, l'introduction du gluten à des nourrissons, et l'allaitement ont été étudiés dans la maladie cœliaque. Les données sur ces facteurs proviennent surtout d'études épidémiologiques et écologiques, et leur rôle dans la pathogenèse de la maladie reste à être complètement élucidé.

Le rôle des organismes pathogènes dans la maladie cœliaque avait été suggéré dans les années 1980 lorsque Kagnoff et al. ont décrit une séquence de 12 acides aminés d'homologie entre  $\alpha$ - gliadine et la protéine E1b de l'adénovirus humain de type 12 et que les patients cœliaques avaient un taux significativement plus élevé d'infection antérieure par l'adénovirus de type 12 par rapport aux contrôles [32].

Il a émis l'hypothèse qu'il pouvait y avoir une réactivité immunologique croisée entre les éléments antigéniques partagés par les virus et l' $\alpha$ -gliadine. Cependant, les études qui ont suivi se sont révélées incompatibles dans leurs conclusions avec cette hypothèse.

La constatation d'une tendance saisonnière avec des taux plus élevés de naissance d'été chez les enfants atteints de maladie cœliaque suggère cependant un rôle des agents infectieux.

Des études plus récentes impliquent cette fois le rotavirus dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. En 2006, Stene et al ont suivi prospectivement les enfants présentant un risque de maladie cœliaque et ont déterminé que les infections fréquentes à rotavirus (mesurées par les titres d'anticorps antirotavirus) ont montré un risque accru modéré, mais statistiquement significatif, de maladie cœliaque [33]. Par ailleurs, Zanoni et al ont analysé des sérums de patients atteints de maladie cœliaque active et ont mis en évidence la présence d'un auto-anticorps reconnaissant un peptide partageant des homologues avec la protéine VP7 des rotavirus de sérotype 1 mais capable de réagir aussi avec les auto-antigènes HSP60, Desmogléine 1 et *toll-like receptor 4* (TLR4) [34]. Ces auto-anticorps anti-peptides peuvent altérer la perméabilité intestinale et activer les monocytes via la signalisation TLR4, suggérant un rôle de l'immunité innée et de l'infection virale dans la pathogenèse de la maladie.

Le mode de délivrance au moment de l'accouchement a également été étudié comme un facteur de risque pour la maladie cœliaque. Cela peut-être dû à une exposition différente aux bactéries commensales dans la période périnatale. Bien que non confirmé dans toutes les études, la césarienne, est associée à un risque accru faible de maladie cœliaque tardive [35]. Curieusement, une étude récente a révélé que les enfants nés par voie vaginale ont un microbiote dans divers tissus qui ressemblent à la flore vaginale de leur mère y compris *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Sneathia* spp, tandis que les enfants nés par césarienne abriteraient une flore ressemblant à la communauté bactérienne de la peau tels que *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* spp [36]. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour mettre en corrélation le risque de la maladie cœliaque avec la colonisation bactérienne néonatale.

L'effet du moment de l'introduction du gluten sur le risque de la maladie cœliaque est devenu une question de premier plan lors de « l'épidémie » cœliaque suédoise dans les années 1980-90. Des données prospectives sur la population suédoise ont noté qu'en 1985, il y avait un quadruplement de l'incidence de la maladie cœliaque chez les enfants de moins de 2 ans,

qui a chuté précipitamment une décennie plus tard [37]. La prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants suédois nés au cours de l'épidémie reste trois fois plus élevée que la prévalence de la population. Cette augmentation rapide de l'incidence en 1980-90 et son déclin ensuite apparaissent être corrélés à l'incidence des changements dans les pratiques d'alimentation du nourrisson, y compris l'introduction du gluten au plus jeune âge, l'augmentation de la quantité du gluten dans l'alimentation et la réduction de l'allaitement. Ainsi, une étude prospective menée pendant 10 ans chez les enfants à risque pour la maladie cœliaque, a noté un risque quintuplé d'auto-immunité de la maladie cœliaque lorsque le gluten a été introduit dans les 3 premiers mois *versus* 4-6 mois, une preuve supplémentaire que l'introduction précoce de gluten est un facteur de risque [38]. Malgré ces études épidémiologiques, les raisons pour lesquelles le début d'introduction du gluten provoque un risque plus élevé de la maladie cœliaque restent inexplicables.

L'allaitement a également été démontré dans certaines études pour avoir un effet protecteur contre la maladie cœliaque. Une méta-analyse regroupant cinq études cas-témoins a constaté une réduction de 52 % de la maladie cœliaque en corrélation avec la durée de l'allaitement [39]. Les hypothèses de l'effet protecteur de l'allaitement sur la maladie cœliaque comprennent l'évitement de l'introduction précoce du gluten, la protection contre les infections, une diminution de la réponse immunitaire due à des anticorps IgA dans le lait maternel et la suppression des effets des lymphocytes T spécifiques. Les mères avec des nourrissons à risque sont donc avisées de continuer l'allaitement le plus longtemps possible et d'introduire le gluten entre 4-6 mois.

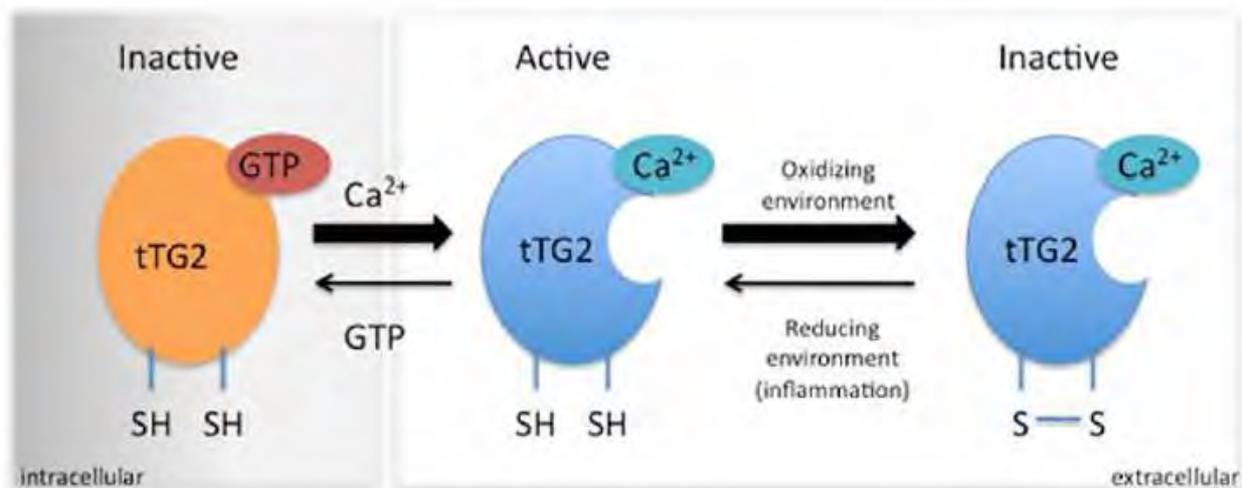
### **I-2-3- Dérégulation immunitaire**

Alors que la maladie cœliaque nécessite une susceptibilité génétique (HLA -DQ2 principalement ou -DQ8) ainsi que des composantes environnementales (liées à l'ingestion de gluten principalement), elles seules sont insuffisantes pour déclencher la maladie et ne peuvent pas expliquer l'inflammation de l'intestin grêle constatée. La dérégulation immunitaire, par conséquent, est une caractéristique de base de la pathogenèse de la maladie cœliaque et a été l'objet d'intenses recherches au cours des dernières décennies. Le rôle de la transglutaminase tissulaire dans la désamidation des épitopes toxiques spécifiques ainsi que la mise place de la réponse immunitaire adaptative des lymphocytes T spécifiques du gluten ont été élucidés. En outre, le rôle des réponses immunitaires innées dans la pathogenèse de la maladie a récemment été étudié, en particulier dans les

dommages de l'épithélium de l'intestin grêle, via les lymphocytes intra-épithéliaux CD8+ CD4-.

### I-2-3-1- Les épitopes toxiques et la transglutaminase tissulaire (tTG2)

Une fois que des fragments peptidiques non digérés issus du blé, du seigle et de l'orge sont transportés vers la *lamina propria*, ils sont soumis à une désamidation par tTG2 qui transforme la glutamine en glutamate introduisant ainsi des charges négatives qui ont une forte affinité de liaison pour HLA -DQ2 et -DQ8 sur des CPA (voir partie I-2-1-2). tTG2 appartient à une famille d'enzymes de transamidation dépendantes du calcium qui catalyse des réticulations covalentes et irréversibles de protéines exprimées dans tous les types cellulaires. Dans une forme fermée inactive, tTG2 est située au niveau intracellulaire et est enzymatiquement inactive. Pour des raisons qui sont encore mal comprises, tTG2 est transportée et sécrétée au niveau extracellulaire, où, avec la présence de calcium, elle acquiert une forme réduite ouverte, enzymatiquement active. Dans des conditions physiologiques normales, tTG2 est alors rapidement inactivée par oxydation. Alors que dans un environnement réducteur tel que celui rencontré lors de l'apparition d'une inflammation, tTG2 extracellulaire reste active (Figure 8).



**Figure 8 : Etats actif et inactif de la transglutaminase tissulaire (tTG2)**

Certains résidus de glutamine du gluten, appelés épitopes toxiques, ont une spécificité plus élevée pour la désamidation par tTG2 dans l'intestin grêle. Les peptides dérivés du blé, du seigle et de l'orge sont des populations hétérogènes. Dans le blé, les peptides de gliadine sont subdivisés en  $\alpha$ -,  $\gamma$ -, et  $\omega$ -gliadines, tandis que les gluténines sont caractérisées par leur

poids moléculaire élevé ou faible. Les peptides issus de gluténine, gliadine, hordéine et sécaline (ainsi que quelques peptides dérivés d'avénine de l'avoine) peuvent générer ces épitopes toxiques, composés d'une séquence de neuf acides aminés et qui entraînent, dans la maladie cœliaque, des réponses de lymphocytes T spécifiques dépendantes du type HLA. Une caractéristique de la maladie cœliaque est la présence d'auto-anticorps anti-tTG2 qui peuvent être détectés dans le sérum par la méthode immuno-enzymatique ELISA. Les anticorps anti- tTG2 (en particulier IgA) sont très sensibles et spécifiques de cette maladie. Cependant, le mécanisme de formation des auto-anticorps reste incomplètement compris, et il existe une controverse sur le rôle exact des anticorps anti-tTG2 dans la pathogenèse de la maladie. Cependant, une récente étude a fourni des preuves en faveur de la formation d'anticorps anti-tTG2 par une voie dépendante des lymphocytes T dans la maladie cœliaque et qui suggère que les lymphocytes B spécifiques de tTG2 agissent comme CPA pour les lymphocytes T spécifiques du gluten [40].

D'autres études suggèrent que les auto-anticorps peuvent également moduler la biologie de l'intestin grêle (i) en améliorant le passage des peptides de gliadine au niveau de l'épithélium intestinal, (ii) en inhibant l'angiogenèse, ou (iii) en modifiant l'activité de tTG2, bien qu'il y ait des données contradictoires quant à savoir si l'activité de tTG2 est inhibée ou améliorée [41,42].

La preuve du rôle des auto-anticorps dans la pathogenèse de la maladie est fournie par des manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque, notamment la dermatite herpétiforme. Dans cet état dermatologique associé à la maladie cœliaque, les anticorps anti- tTG2 sont exprimés dans la papille dermique au niveau des lésions créées.

La dermatite herpétiforme (DH) est une dermatose bulbeuse auto-immune du sujet jeune. Cette maladie rare est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Elle se présente sous forme de petites cloques disposées en bouquet (**Figure 9**), prédominantes sur la face postérieure du corps (le dos, les fesses, les coudes...). Ces lésions cutanées sont évocatrices de la DH si associées avec un prurit (lésions de grattage), parfois très important, pouvant entraîner une insomnie et altérer la vie quotidienne. La DH n'est pas considérée comme une complication de la maladie cœliaque, mais comme une expression cutanée de cette maladie.



a



b



c

**Figure 9 : Images de Dermatites herpétiformes a) face dorsale, b) coudes, c) région sacrale.**

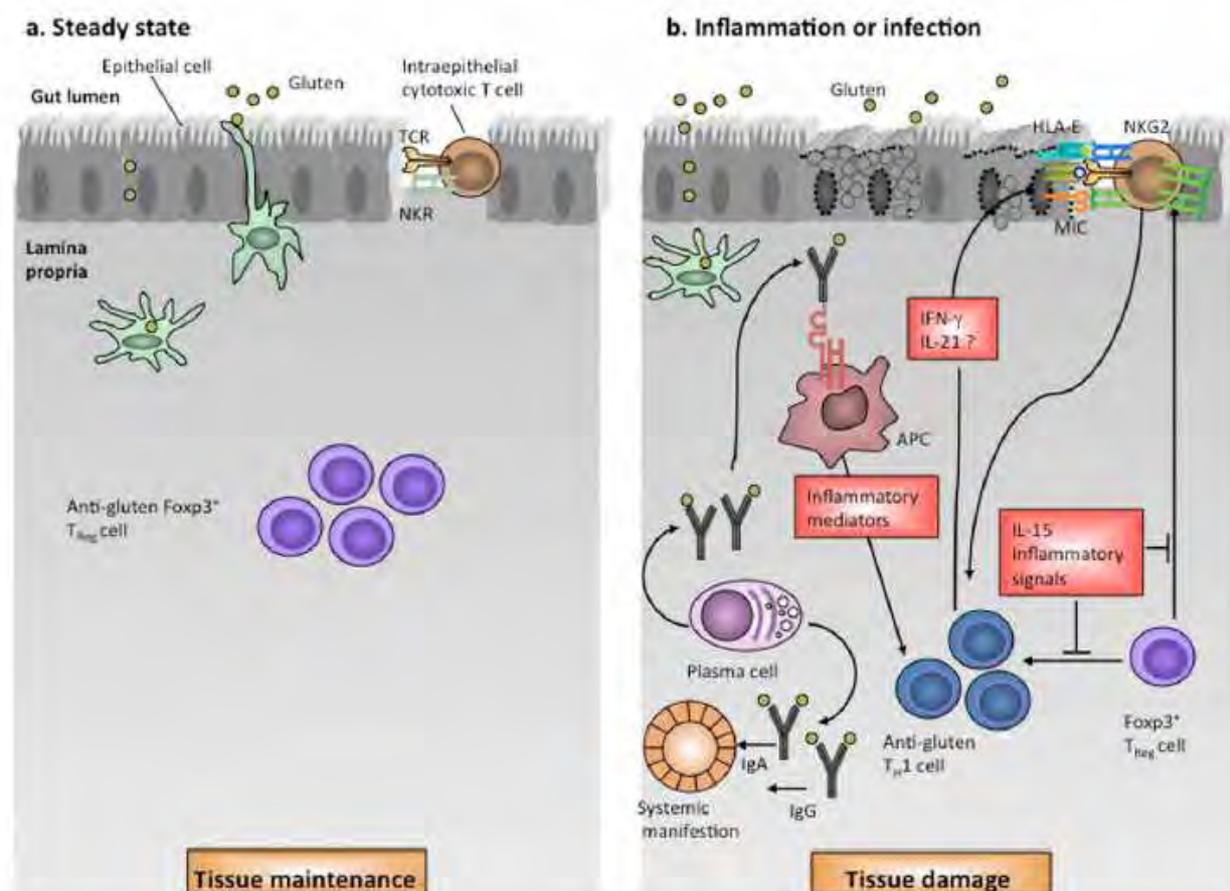
La DH peut être traitée par la disulone (DAPSONE®), qui permet un soulagement rapide. Cette molécule est reconnue depuis le milieu du 20<sup>ème</sup> siècle comme d'efficacité spectaculaire et rapide sur les lésions cutanées de DH. Elle agit en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires, en inhibant les enzymes lysosomales et la génération de radicaux libres de l'oxygène. Elle a l'autorisation de mise sur le marché pour l'adulte et l'enfant dans cette pathologie. Le prurit disparaît en quelques heures, les lésions cutanées en quelques jours chez la quasi-totalité des patients. Par contre, elle n'est efficace ni sur l'atteinte digestive ni sur le taux des auto-anticorps.

La dose d'attaque est de 50 à 100 mg/j, dose qui peut être augmentée si besoin jusqu'à 200 mg/j. Chez l'enfant, la dose habituellement efficace est de 2mg/kg/j. Si le régime sans gluten RSG est strict et bien suivi, la posologie de la dapsonne peut être diminuée au bout de 6 à 12 mois et un arrêt complet du traitement est possible dans une moyenne de 28 mois. Cette durée est d'autant plus longue que le RSG est moins bien suivi. Une surveillance hématologique doit être effectuée car il a été observé dans la DH traitée par dapsonne un taux important d'agranulocytose.

### **I-2-3-2- La réponse immunitaire adaptative**

Le rôle du système immunitaire adaptatif dans l'intestin est de faire la distinction entre des antigènes nuisibles et bénéfiques, dérivés de micro-organismes (commensaux et pathogènes), ainsi que des peptides alimentaires ingérés. En conséquence, la muqueuse intestinale contient une grande proportion de toutes les cellules du système immunitaire qui se trouvent dans ce cas dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) et où se trouvent notamment les lymphocytes T et B naïfs. Les cellules immunitaires résidant dans la *lamina propria* et la couche épithéliale, au contraire, ont une fonction effectrice et de mémoire.

Les CPA, exposées aux différents antigènes, patrouillent ensuite les zones des lymphocytes B ou T naïfs et donnent des signaux de costimulation qui induisent la différenciation des lymphocytes T ou B qui, à leur tour, conduisent à l'élimination des antigènes nocifs ou à la tolérance des antigènes inoffensifs. Le maintien d'une réponse adaptative des lymphocytes T tolérogène à un antigène de protéine soluble est qualifié de *tolérance orale*. Dans des conditions physiologiques normales, la tolérance orale est maintenue via la production par certaines CPA d'acide rétinoïque et de la cytokine TGF- $\beta$  qui ensemble induisent le développement de lymphocytes T régulateurs (Treg) pour supprimer les lymphocytes T effecteurs pro-inflammatoires. Cependant, dans la maladie cœliaque, il semble que l'acide rétinoïque, dans le contexte d'un taux élevé d'IL-15, favorise des réponses immunitaires à visée destructrice du gluten plutôt que la tolérance orale [43]. Ces résultats soulignent également l'association étroite entre l'immunité adaptative et innée dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. Un modèle intégratif de dysrégulation immunitaire dans la maladie cœliaque est représenté sur la **Figure 10**.



**Figure 10 : Dérégulation immunitaire dans la maladie cœliaque**  
**a) Etat stable ; b) Inflammation ou infection.**

Le rôle de l'immunité adaptative dans la pathogenèse de la maladie cœliaque a été décrit en premier dans les années 1970, lorsque Ferguson et MacDonald ont rapporté une association de la maladie cœliaque avec une immunité médiée par les lymphocytes T anti-gluten dans l'intestin grêle et que cette immunité conduisait à des changements pathologiques caractéristiques comme l'atrophie des villosités dans un modèle de rejet d'allogreffe. D'autres études ont montré que les lymphocytes T reconnaissent des peptides de gluten présentés par les molécules HLA -DQ2 ou -DQ8 sur les CPA dans la *lamina propria*. Les lymphocytes T spécifiques du gluten de l'intestin grêle de patients cœliaques secrètent alors des niveaux élevés d'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (**Figure 10**) [44]. Dans la maladie cœliaque, l'IFN-  $\gamma$  est produit par les lymphocytes TH1 induits par IL- 15, IFN- $\alpha$  et éventuellement IL-18. IFN-  $\alpha$ , en particulier, est fortement exprimé dans l'intestin grêle de patients cœliaques, et il joue probablement un rôle important dans la différenciation de cellules dendritiques pro-inflammatoires.

L'ingestion de gluten, chez les malades cœliaques, entraîne une réponse immunitaire adaptative, qui est en partie responsable de l'inflammation intestinale. Cette dérégulation immunitaire pourra ainsi être une cible thérapeutique dans cette pathologie.

### **I-2-3-3- La réponse immunitaire innée**

Alors que les lymphocytes T CD4+ spécifiques du gluten jouent un rôle central dans la maladie cœliaque, ils ne sont cependant pas suffisants pour produire des lésions épithéliales caractéristiques et une atrophie des villosités. Les signaux immunitaires innés sont initiés par des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) jouant un rôle primordial. Les LIE constituent une caractéristique histologique de premier plan dans le spectre de la maladie cœliaque. Les LIE intestinaux sont une population hétérogène composée principalement de lymphocytes TCR $\alpha\beta$ + CD8+, mais aussi TCR $\gamma\delta$ + et un peu de lymphocytes ressemblant aux cellules NK (*natural killer*).

Le stress épithélial peut être déclenché par l'inflammation, l'infection et par des peptides de gluten menant à l'expression de signaux de stress sur les entérocytes, principalement des molécules de chaînes A et B (MICA et MICB) du CMH de classe I et HLA- E (**Figure 10**) Dans l'intestin sain, les LIE expriment typiquement des inhibiteurs des récepteurs CD94/NKG2A. Cependant, dans la maladie cœliaque, les LIE expriment les récepteurs NK NKG2D et CD94/NKG2C qui reconnaissent MICA/MICB et HLA-E sur les cellules épithéliales, ce qui conduit alors à la destruction épithéliale.

L'interleukine 15 (IL-15) joue un rôle clé par la régulation positive des récepteurs NK sur les LIE cytotoxiques. La sécrétion de cytokines (par exemple IFN- $\gamma$ ) et la prolifération des lymphocytes anti-gluten sont induites par CD94/NKG2C. L'activation des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques peut également être induite par les lymphocytes T CD4+ spécifiques du gluten à travers IL-21 et l'IFN- $\gamma$  (**Figure 10**).

Des populations LIE aberrantes peuvent sous-entendre la présence de complications de la maladie cœliaque comme la sprue réfractaire et les lymphomes que je détaillerai dans la 2<sup>ème</sup> partie.

Il a été parcouru un long chemin dans la compréhension de la pathogenèse de la maladie cœliaque depuis les premières observations cliniques faites par Dicke dans les années 1950. Toutefois, plusieurs questions demeurent sans réponse dans les trois domaines impliqués dans son apparition, à savoir la génétique, l'environnement et l'immunologie. Une meilleure compréhension de la pathogenèse de la maladie cœliaque est donc cruciale pour l'élaboration de stratégies de traitement novatrices et efficaces.

### **I-3- Manifestations cliniques et diagnostic :**

#### **I-3-1- Signes cliniques : le nouveau visage de la maladie cœliaque**

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant toutes les catégories d'âge [45].

Dans sa forme classique, la maladie cœliaque débute chez un nourrisson de plus de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. Elle se manifeste par une diarrhée chronique avec des selles abondantes en « bouse de vache », accompagnée d'une anorexie et d'une apathie. L'examen clinique montre un météorisme abdominal et des signes de dénutrition, avec une fonte des masses musculaires et du tissu adipeux. Le retentissement nutritionnel est confirmé par la cassure de la courbe de poids, parfois associée à un ralentissement secondaire de la vitesse de croissance staturale. Les deux dernières décennies ont révélé l'existence de formes atypiques ou frustes qui s'avèrent plus fréquentes que la forme classique. Elles peuvent correspondre à des symptômes digestifs modérés, ou à des signes extra-digestifs (**Tableau 1**), et doivent maintenant être recherchées par la sérologie et diagnostiquées.

1. Selles irrégulières
2. Constipation chronique
3. Appétit diminué
4. Douleurs abdominales récidivantes
5. Prise de poids médiocre
6. Retard de croissance
7. Retard pubertaire, aménorrhée
8. Fatigue chronique
9. Anémie ferriprive réfractaire
10. Douleurs osseuses, fractures sur ostéopénie
11. Syndrome hémorragique
12. Aftose buccale récidivante
13. Hypoplasie de l'émail dentaire
14. Eruption herpétiforme
15. Augmentation des transaminases

**Tableau 1 : Symptômes frustes ou atypiques pouvant révéler une maladie cœliaque.**

La maladie cœliaque doit donc être recherchée, lors de symptômes compatibles, dans les populations à risque avec des antécédents héréditaires ou avec des pathologies associées, notamment auto-immunes (**Tableau 2**), selon les critères de l'ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) [46].

<p><b>Inflammatoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Œsophagite à éosinophiles</li> <li>• Maladies inflammatoires chroniques intestinales</li> <li>• Colite microscopique</li> <li>• Sarcoïdose</li> </ul>
<p><b>Auto-immunes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète de type I</li> <li>• Dermatite herpétiforme</li> <li>• Thyroïdite auto-immune</li> <li>• Hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive</li> <li>• Cholangite sclérosante primaire</li> <li>• Arthrite rhumatoïde</li> <li>• Syndrome de Sjögren</li> <li>• Pancréatite auto-immune</li> </ul>
<p><b>Génétiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Down (trisomie 21)</li> <li>• Syndrome de Turner (monosomie X)</li> <li>• Déficit en immunoglobuline A</li> </ul>

**Tableau 2 : Maladies associées à la cœliaque.**

## I-3-2- Diagnostics

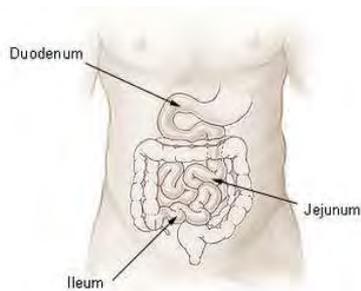
### I-3-2-1- Diagnostic biologique

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Ils sont particulièrement utiles en cas de suspicion de maladie cœliaque devant des signes frustes ou atypiques (**Tableau 1**). Les anticorps anti-gliadine, de type IgA et IgG, ont été les premiers mis en évidence dans la maladie cœliaque et largement utilisés pour son diagnostic. Néanmoins, en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés ni remboursés [48]. La recherche d'IgA anti-endomysium (anti-EMA) a une excellente sensibilité et spécificité mais nécessite des techniques d'immunofluorescence indirecte, plus coûteuses. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTG2), détectés facilement par la technique ELISA, ont une excellente sensibilité (85 à 98%) et spécificité (94 à 98%). Les recommandations actuelles [49] préconisent en première intention le dosage des anticorps IgA anti-tTG2 en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré. La recherche des IgA anti-EMA est préconisée en deuxième intention. Il est indispensable d'y associer un dosage pondéral des immunoglobulines car ces tests peuvent être pris en défaut en cas de déficit en IgA (IgA < 0,2 g/l), présent chez environ 2% des sujets intolérants au gluten. Dans ce cas, il est alors recommandé de rechercher les IgG anti-tTG2 et IgG anti-EMA, et de réaliser une biopsie intestinale. En cas de marqueurs sérologiques négatifs alors que le tableau clinique est évocateur, ou de discordance entre les différents anticorps, il sera discuté de rechercher les facteurs génétiques HLA-DQ2/DQ8 et de réaliser une biopsie intestinale si ces derniers sont présents.

### I-3-2-2-Diagnostic histologique :

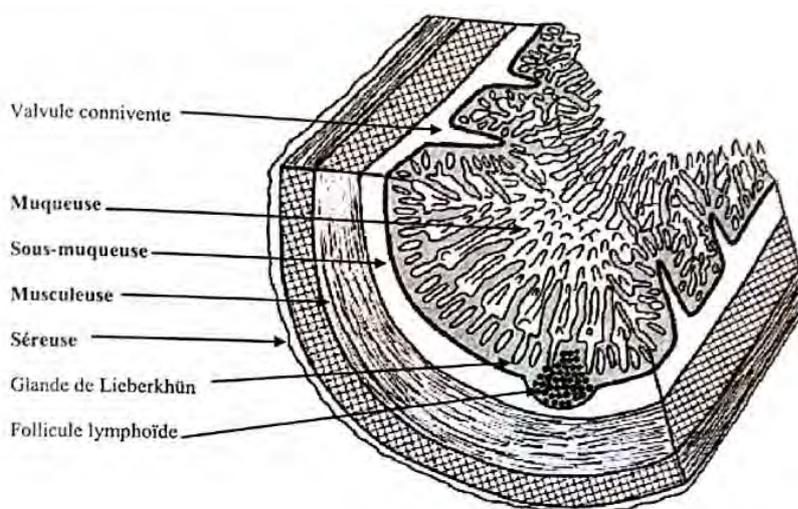
Le diagnostic est confirmé par la biopsie intestinale, qui doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten.

C'est le tube digestif et plus particulièrement l'intestin grêle qui nous intéresse, car c'est à ce niveau que l'atteinte de la maladie cœliaque se manifeste. L'intestin grêle mesure de 4 à 7 mètres et il est constitué de 2 segments : le duodénum, segment initial de trajet horizontal puis formant un angle droit descendant, pour faire place au jéjunum-iléon portion mobile repliée en une quinzaine d'anses intestinales dans la cavité abdomino-pelvienne (**Figure11**).



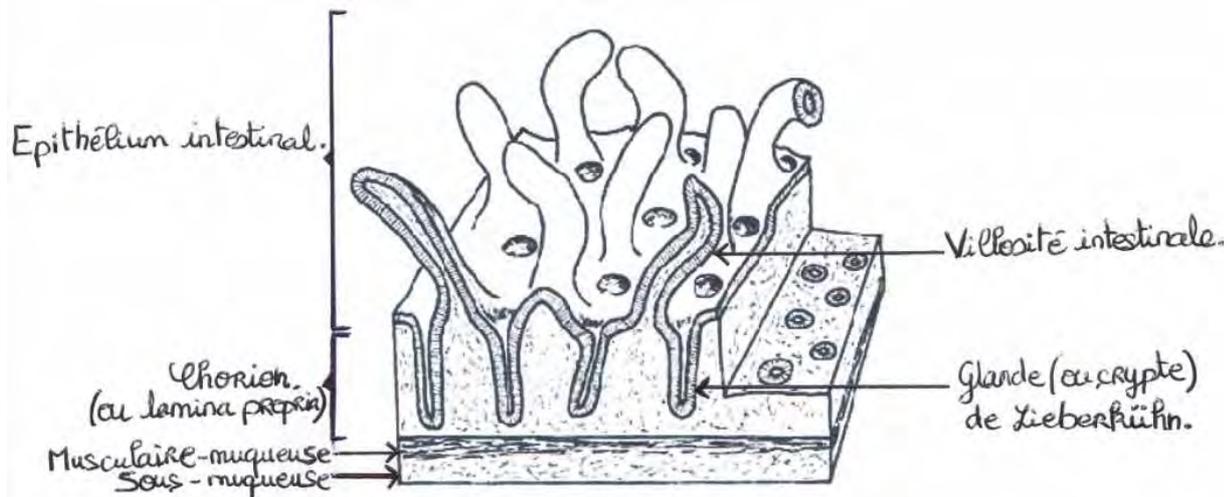
**Figure 11: L'intestin grêle.**

Le tube digestif est constitué de **5 tuniques concentriques** qui sont à partir de la lumière intestinale: la muqueuse, la musculaire-muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse puis une tunique conjonctive externe appelé aussi séreuse (**Figure12**).



**Figure 12: Les tuniques du tube digestif.**

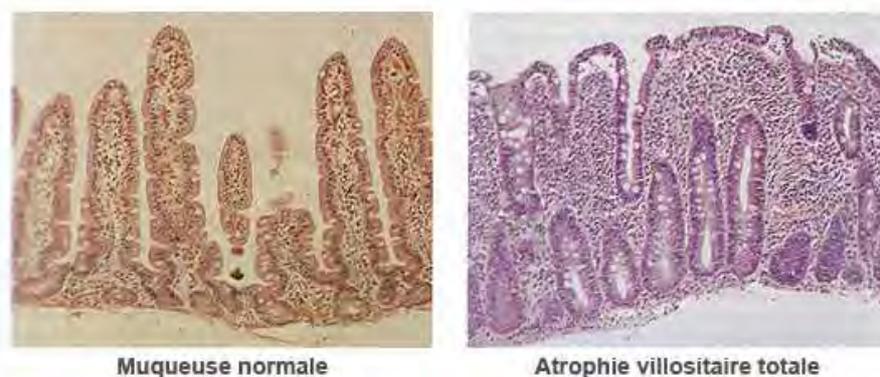
**La muqueuse digestive** forme la tunique la plus interne de la paroi digestive. Elle comporte un **épithélium de revêtement** et un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de **chorion**. Le chorion, appelé aussi **lamina propria** contient du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes. Il peut renfermer dans certaines localisations des glandes (**Figure 13**). Il est riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes ou bien un rôle de récupération des nutriments liés à la fonction d'absorption.



**Figure 13: La muqueuse digestive.**

Pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque, il est recommandé de prélever, habituellement au cours d'une endoscopie, 4 à 6 prélèvements au niveau du duodénum. Celle-ci montre une atrophie villositaire totale ou sub-totale (grades 2 ou 3 de Marsh) (**Figure 14**), associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (supérieure à 40 %) [49]. Le diagnostic histologique peut être difficile en cas de régime sans gluten débuté de façon intempestive, estompant les lésions caractéristiques.

Il faut donc insister sur le fait que le diagnostic des patients suspects de maladie cœliaque doit être officialisé avant toute modification de l'alimentation.



**Figure 14: Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque**

La maladie est caractérisée par un temps de migration des cellules épithéliales vers la surface 3 fois plus rapide, une perte cellulaire plus grande et une vitesse de production des cellules dans les cryptes 4 fois supérieure à la normale : la durée du cycle cellulaire est raccourcie de moitié. Cette maladie se définit donc comme un état d'hyperproduction cellulaire associé à une non-maturation et à une desquamation cellulaire rapide [50].

La lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale associe :

- une atrophie villositaire totale ou subtotale, de siège au moins proximal (duodénal ou duodéno-jéjunal).
- des altérations épithéliales faites d'une double composante : des entérocytes aplatis et cuboïdaux, pseudo-stratifiés voire desquamés et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.
- une hypertrophie cryptique avec augmentation des mitoses.
- une hypercellularité de la *lamina propria*, faite de lymphocytes, essentiellement CD4+, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles.

**La classification de Marsh** décrit l'évolution des lésions en stades successifs [51] :

-Stade 0 : type « pré-infiltration ». Cela correspond à une muqueuse pratiquement normale, mais dont l'exposition à une charge en gluten peut faire apparaître une hyperlymphocytose intra-épithéliale. L'évolution des lésions au prochain stade a été observée dans quelques cas, soit spontanément, soit sous l'effet d'une charge orale en gluten.

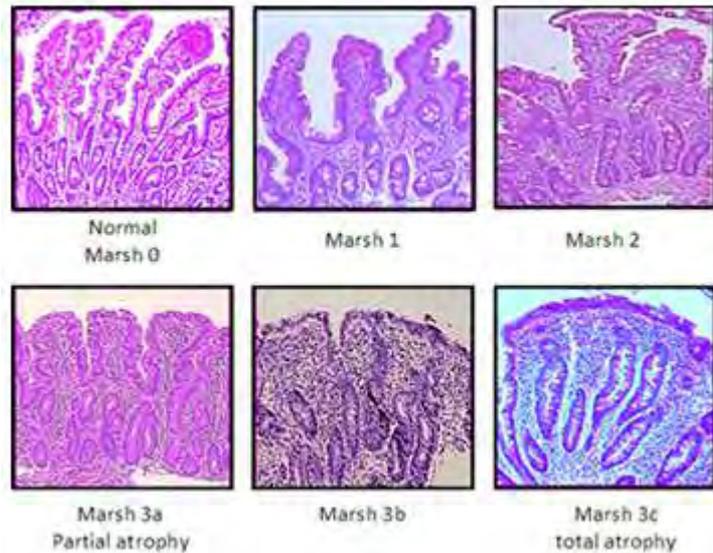
-Stade 1 : type « infiltratif ». Il est caractérisé par une muqueuse quasi normale avec comme seule anomalie une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes intra-épithéliaux spontanée (> 20% des cellules épithéliales).

-Stade 2 : type « infiltratif-hyperplasique ». Il comporte, en plus, une hypertrophie cryptique avec augmentation de l'activité mitotique et une infiltration lymphoïde du chorion. L'hypertrophie cryptique est secondaire au rapide *turn-over* des cellules cryptiques et/ou à une ischémie locale induite par les troubles micro-circulatoires liés à l'inflammation et au remodelage de la muqueuse.

-Stade 3 : type classiquement décrit comme « atrophique-hyperplasique ». Les analyses histopathologiques ont montré que le volume entérocytaire de surface était réduit de 25% et celui de l'épithélium de 80%, la densité des LIE étant multipliée par 5. L'augmentation des LIE concerne les villosités mais aussi les cryptes, ce qui n'empêche pas celles-ci de surexprimer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et de continuer à produire les cellules différenciées, telles que les cellules de Paneth, les cellules endocrines ou les cellules caliciformes. De même les entérocytes de surface, bien qu'altérés morphologiquement et physiquement, gardent la possibilité de surexprimer le composant sécrétoire et certaines molécules du CMH de classe II.

Il existe différents sous-types du stade 3 :

- IIIa : atrophie villositaire partielle
- IIIb : atrophie villositaire sub-totale
- IIIc : atrophie villositaire totale



**Figure 15 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la maladie cœliaque.**

- Stade 4 : type « atrophique-hypoplasique ». Il associe l'atrophie villositaire totale et hypoplasie cryptique et se voit dans quelques cas de maladie cœliaque très évoluée, chez des sujets habituellement résistants au régime sans gluten.

L'atrophie villositaire est responsable de la malabsorption observée au cours de la maladie cœliaque. L'étendue des lésions en hauteur sur le grêle et inversement la longueur du grêle fonctionnel restant, conditionnent l'expression clinique de la maladie, exception faite de substances à absorption purement proximale.

Le duodénum est toujours atteint, parfois de façon localisée. L'atteinte du duodéno-jéjunum donne surtout des troubles oligocarentiels et des symptômes digestifs non spécifiques. Lorsque le jéjunum distal et l'iléon proximal sont aussi atteints apparaît le tableau classique de la maladie cœliaque. La raison de l'extension des lésions reste obscure.

Il faut noter que l'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut se voir dans d'autres maladies (**Tableau 3**). En revanche, une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux au-delà de 35% renforce la valeur prédictive positive en faveur d'une maladie cœliaque.

Maladie cœliaque	
Intolérance aux protéines du lait de vache	
Malnutrition protéino-énergétique	
Maladie de Crohn	
Causes dysimmunitaires	Maladie des chaînes alpha Déficit en IgA Hypogammaglobulinémie HIV Gastroentérite à éosinophiles Entéropathies auto-immunes Réaction du greffon contre l'hôte Rejet de greffe intestinale
Causes infectieuses	Pullulation microbienne Giardiase Rotavirus, adénovirus Cryptosporidiose, microsporidiose, strongyloïdose Tuberculose Sprue tropicale
Divers	Atrophie micro-villositaire Dysplasie épithéliale Abetalipoprotéinémie

**Tableau 3 : Principales causes d'atrophie villositaire intestinale**

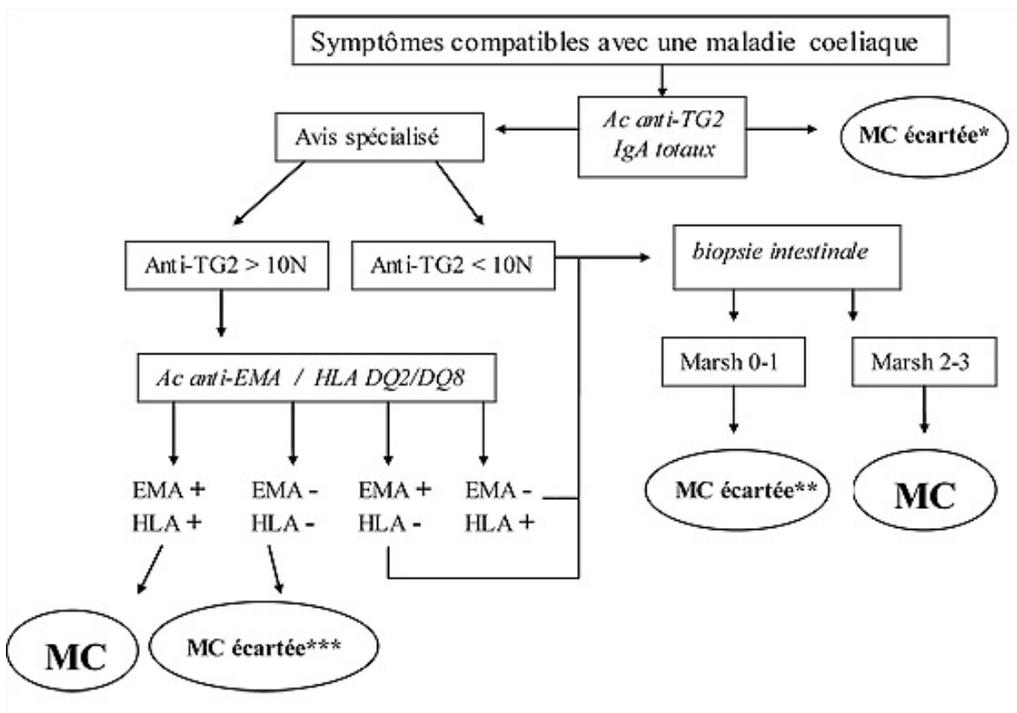
La disparition des signes cliniques et la négativation des anticorps après 12 mois de régime sans gluten viendront confirmer le diagnostic de maladie cœliaque.

La biopsie intestinale reste encore à ce jour l'examen indispensable pour confirmer l'existence d'une maladie cœliaque et indiquer le début d'un régime sans gluten [52].

Toutefois, l'évolution actuelle se fait vers une simplification de la procédure diagnostique, rendue possible grâce à la fiabilité des auto-anticorps et la détermination des groupages HLA. Des études récentes [53,54] montrent que l'histologie confirme toujours le diagnostic chez les enfants ayant un tableau typique et des anticorps anti-tTG2 très positifs (supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces formes classiques, les dernières recommandations proposent de ne pas faire de biopsie intestinale avant la mise au régime sans gluten. Cette démarche doit être expliquée à la famille par un spécialiste en gastro-entérologie pédiatrique, après avoir conforté le diagnostic par la positivité des anticorps anti-EMA et la vérification que le sujet possède bien les déterminants HLA -DQ2 ou -DQ8 [46].

L'histologie intestinale reste par contre un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologies frustes ou atypiques, ou associées à un déficit en IgA, et pour les cas douteux (discordance des anticorps, symptômes typiques et sévères avec anticorps négatifs). La haute valeur prédictive négative des gènes de susceptibilité HLA -DQ2/DQ8, peut être utile pour écarter le risque d'une maladie cœliaque chez les sujets mis d'emblée sous régime sans gluten, dans les cas douteux (discordance des anticorps, lésions histologiques non typiques) ou dans les populations à risque (**Tableau 2**). En cas de lésions histologiques compatibles avec le diagnostic de maladie cœliaque chez un sujet HLA -DQ2/DQ8 négatif, d'autres pathologies intestinales doivent être recherchées (**Tableau 3**).

La **Figure 13** résume les stratégies diagnostiques à adopter chez les sujets symptomatiques.



\* ne pas écarter le diagnostic de maladie cœliaque en cas de déficit en IgA (<0.2 g/l), d'âge inférieur à 2 ans, de faible consommation de gluten, de traitement immunosuppresseur, de symptômes sévères ou de pathologie associée.

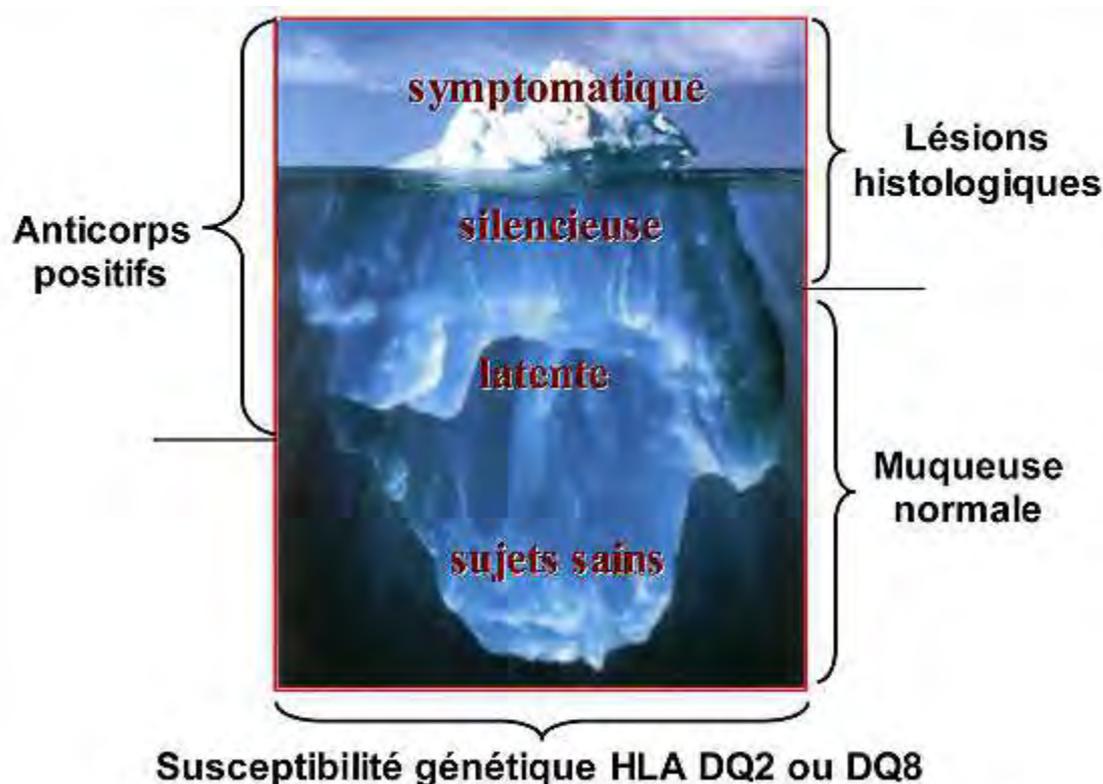
\*\* envisager un faux positif des Ac anti-TG2 ou un faux négatif de la biopsie : surveillance clinique, réévaluer les Ac, HLA -DQ2/DQ8, biopsie.

\*\*\* envisager un faux positif des Ac anti-TG2.

**Figure 16: Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque.**

### I-3-3-Le spectre de progression de la maladie cœliaque

Le modèle de l'iceberg (**Figure 17**) illustre parfaitement le stade de maladie latente, ne s'exprimant pas sur le plan clinique, qui peut précéder celui de maladie active [51]. Pendant cette phase de latence, la biopsie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire, mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale et les auto-anticorps spécifiques sont présents. Chez ces sujets, des symptômes peuvent apparaître progressivement accompagnés de lésions intestinales, signant le passage à la forme active de la maladie. Cette forme active de la maladie est caractérisée par la présence de symptômes intestinaux ou extra-digestifs, d'une atrophie villositaire avec hyperplasie des cryptes et d'auto-anticorps circulants. Les formes atypiques, faites de symptômes extra-digestifs ou digestifs mais non spécifiques, sont les plus fréquentes [56]. La maladie cœliaque silencieuse est caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques, chez des sujets HLA-DQ2 ou -DQ8 positifs mais asymptomatiques. Un interrogatoire minutieux révèle cependant souvent des signes digestifs frustes ou un déficit de taille chez l'enfant. Ces formes paucisymptomatiques peuvent s'accompagner de déficits nutritionnels en oligoéléments, minéraux, ou d'une ostéoporose.



**Figure 17 : Le modèle de l'iceberg**

Au cours du temps, il existe une progression plus ou moins rapide de la maladie latente vers la forme silencieuse puis la maladie active qui peut se révéler à tout âge. Parmi la population génétiquement prédisposée (HLA -DQ2 ou -DQ8), cette évolution est très variable. Certains sujets développent rapidement une maladie bruyante réalisant le tableau classique du petit enfant, d'autres présentent des symptômes plus ou moins typiques pendant l'enfance ou à l'âge adulte voire au 3<sup>ème</sup> âge, certains adultes sont diagnostiqués devant des complications graves, tandis que la majorité restera au stade de maladie cœliaque latente pendant toute la vie. Il a été montré chez les sujets cœliaques adultes non-traités, un sur-risque de maladie auto-immune, de cancer du tube digestif, notamment des lymphomes, et une augmentation globale de la mortalité [56,57].

Le diagnostic de cette pathologie est long et complexe, d'autant plus qu'il ne s'appuie pas toujours sur des signes cliniques évidents (forme silencieuses) [58].

Une fois le diagnostic établi, il est primordial que la prise en charge soit précoce afin de rétablir les désordres causés par la maladie.

## **2<sup>ème</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE COELIAQUE**

## II-1- Les différentes étapes de la prise en charge

La prise en charge de la maladie cœliaque, résumée dans la **Figure 18**, comprend :

- la réalisation d'un bilan clinique et biologique complet ainsi qu'une densitométrie osseuse, afin de rechercher des signes de malabsorption, d'éventuelles maladies autoimmunes associées et de complications.
- l'instauration d'un régime sans gluten.
- la mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et avec une association locale de soutien aux malades cœliaques : l'AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten, la seule et la plus fiable, présente en France).
- l'instauration d'un suivi médical régulier à long terme.
- l'organisation d'un dépistage sérologique chez les apparentés.
- la prise en charge des complications.

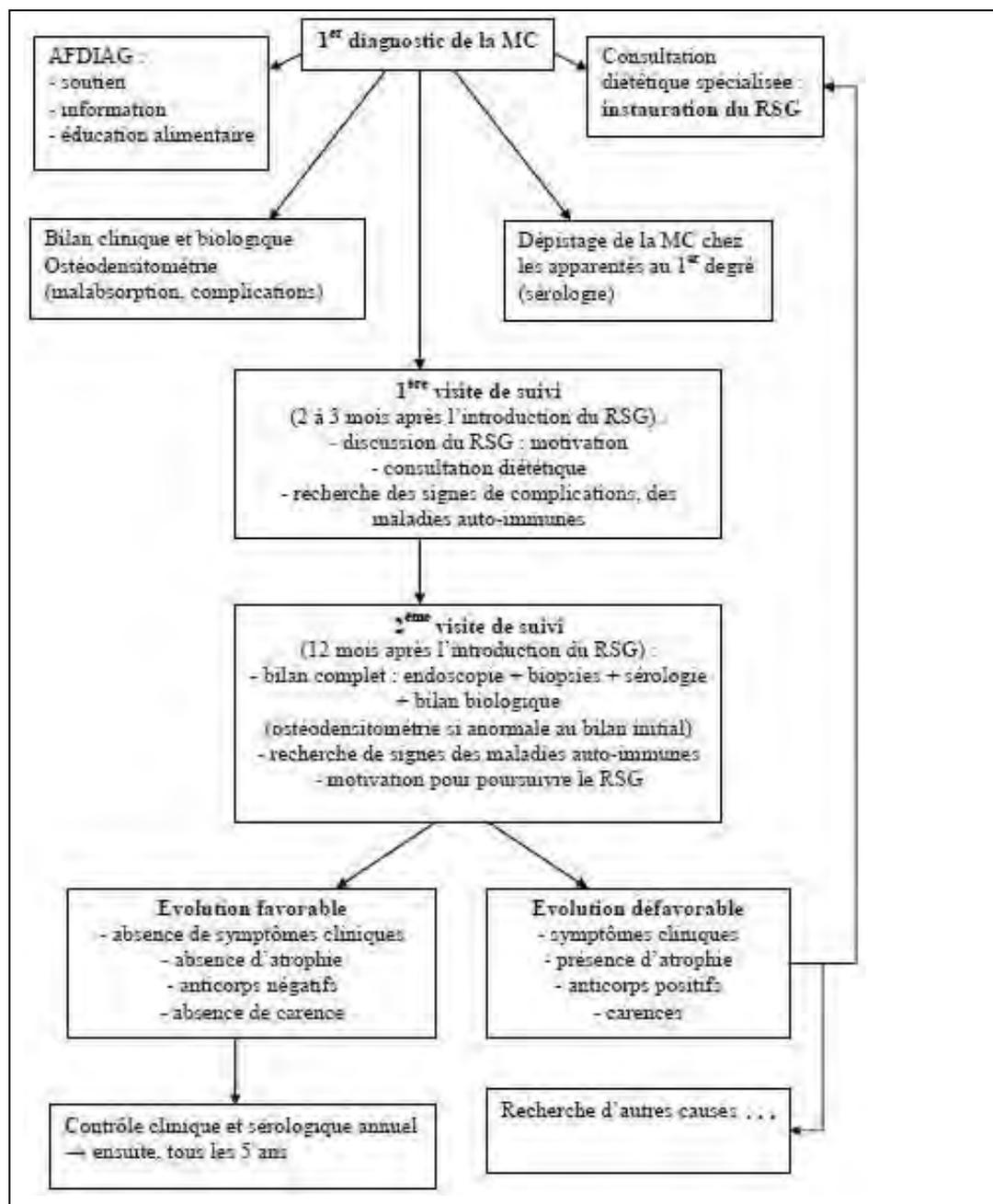
Deux à trois mois après l'instauration du régime sans gluten qui a été mis en place par un gastro-entérologue, il est recommandé de proposer de nouveau une visite avec lui.

Un an après l'instauration du régime, le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement sera réalisé.

En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, absence de signes biologiques de malabsorption et absence d'atrophie villositaire), un contrôle annuel sérologique et biologique sans endoscopie peut être proposé pendant 5 ans. Les contrôles pourront ensuite être plus espacés. L'ostéodensitométrie devra être vérifiée tous les 2 à 3 ans en cas d'anomalies et sinon, tous les 5 ans.

En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et/ou d'atrophie), une enquête alimentaire approfondie à la recherche d'une mauvaise observance du régime sera réalisée. En effet, celle-ci est la cause la plus fréquente de non réponse au traitement. Une fois la mauvaise observance du régime écartée, il faut réaliser un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'atrophie villositaire, de maladies associées ou d'éventuelles complications malignes [59].

Le point le plus important dans la prise en charge des patients cœliaques est de réussir à maintenir leur détermination à suivre parfaitement le régime sans gluten, qui est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et à long terme de la maladie cœliaque.



**Figure 18 : Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques.** (MC: maladie cœliaque, RSG: régime sans gluten, AFDIAG: Association Française Des Intolérants Au Gluten)

## II-2- Bilan clinique et biologique complet

Le bilan initial de la maladie cœliaque vise à rechercher une malabsorption et d'éventuelles complications comme l'ostéoporose et des maladies auto-immunes associées. Il devrait être réalisé avant de commencer le régime sans gluten chez tous les patients dont le diagnostic de la maladie cœliaque vient d'être posé.

Il comprend :

- un examen physique avec évaluation du statut nutritionnel et des éventuels signes de complications ou de maladies auto-immunes associées,
- des tests biologiques à la recherche des carences (hémogramme, bilan de fer, taux sérique de folates et de vitamine B12, calcémie, phosphorémie, magnésémie, zinc sérique, albuminémie),
- le dosage spécifique des immunoglobulines à la recherche d'un déficit en IgA,
- un bilan hépatique,
- un bilan thyroïdien,
- la détection d'autres auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-tissus) à la recherche d'une thyroïdite auto-immune ou d'autres maladies auto-immunes parfois associées à la maladie cœliaque,
- une ostéodensitométrie osseuse pour détecter une éventuelle ostéopénie ou ostéoporose.

### **II-3- Instauration du traitement**

Le but global du traitement dans la maladie cœliaque est de soulager les symptômes, d'obtenir une régression des lésions de la muqueuse intestinale, de corriger les anomalies biologiques, et de prévenir le risque des complications néoplasiques à long terme notamment celui de lymphome intestinal.

#### **II-3-1- Régime sans gluten**

Le traitement actuel de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten à vie. Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, la normalisation histologique et de prévenir les complications. Le régime sans gluten consiste à supprimer de l'alimentation tous les ingrédients contenant l'une des céréales toxiques : le blé, le seigle et l'orge. Ces céréales seront substituées par d'autres céréales comme le riz ou le maïs.

Le régime sans gluten signifie une élimination complète du gluten de l'alimentation car même des traces peuvent être toxiques. La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie et elle varie sûrement d'un patient à l'autre. Mais elle est certainement très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de gluten (10 à 100mg) par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger [60].

En théorie le régime sans gluten paraît simple, mais en pratique son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades. En effet, le gluten est présent dans de nombreuses préparations alimentaires. Si la présence du gluten est évidente dans le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux produits de l'industrie alimentaire peuvent aussi en contenir (plats cuisinés, glaces, chocolat, ou diverses sauces). Le malade cœliaque doit apprendre à lire les étiquettes des aliments pour détecter la présence de traces de gluten. La suppression de ces préparations rend le suivi du régime difficile, notamment par la perte de convivialité, voire l'exclusion sociale, que ces règles diététiques peuvent entraîner, et par le coût des produits de substitution.

Le patient est donc rapidement dirigé vers une consultation diététique spécialisée (**Figure 18**). Un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque évalue le statut et les habitudes alimentaires du patient. Il explique les principes et les aspects pratiques du régime sans gluten tout en essayant d'adapter ce régime au style de vie du patient. Le but des premières consultations n'est pas seulement d'informer et d'éduquer le patient, mais également de le rassurer et de le convaincre qu'il est possible de mener une vie active professionnelle et sociale quasiment normale tout en suivant le régime sans gluten. La consultation diététique a lieu au début du traitement, puis 2 à 3 mois après l'instauration du régime sans gluten, pour vérifier la bonne observance du régime et discuter des difficultés rencontrées par le patient. La consultation suivante a lieu à l'occasion du premier bilan de suivi, 1 an après le diagnostic. Puis la fréquence de ces consultations dépendra de la réponse clinique et biologique au traitement. Elle sera évidemment plus fréquente dans les cas de non réponse au traitement et chez les patients éprouvant des difficultés à suivre le régime sans gluten.

### **II-3-1-1- Définition d'un produit sans gluten**

D'après le codex Alimentaire de l'Organisation Mondiale de la Santé (*Codex Alimentarius*), un produit peut être déclaré sans gluten s'il provient :

- d'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique (riz, soja, maïs, sarrasin, millet).
- d'une céréale potentiellement toxique, mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec, soit 10mg de gliadine pour 100g de poids sec.
- d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec [61].

Cependant, la stricte définition du régime sans gluten reste litigieuse. Cela est dû en partie au manque de fiabilité des techniques de détection et au manque de preuves scientifiques solides sur le seuil de consommation en dessous duquel il n'y a pas de toxicité. De plus, l'hétérogénéité du gluten rend difficile la standardisation des méthodes de dosage.

### **II-3-1-2- Conduite du régime sans gluten : questions de patients**

#### **II-3-1-2-1- Quels végétaux contiennent du gluten ?**

Seuls le blé (froment, kamut, triticales, épeautre...), le seigle et l'orge ont une toxicité démontrée au cours de la maladie cœliaque et doivent être exclus du régime sans gluten. La toxicité de l'avoine reste encore très controversée, et donc par mesure de sécurité, il est conseillé aux malades de l'éliminer de leur alimentation.

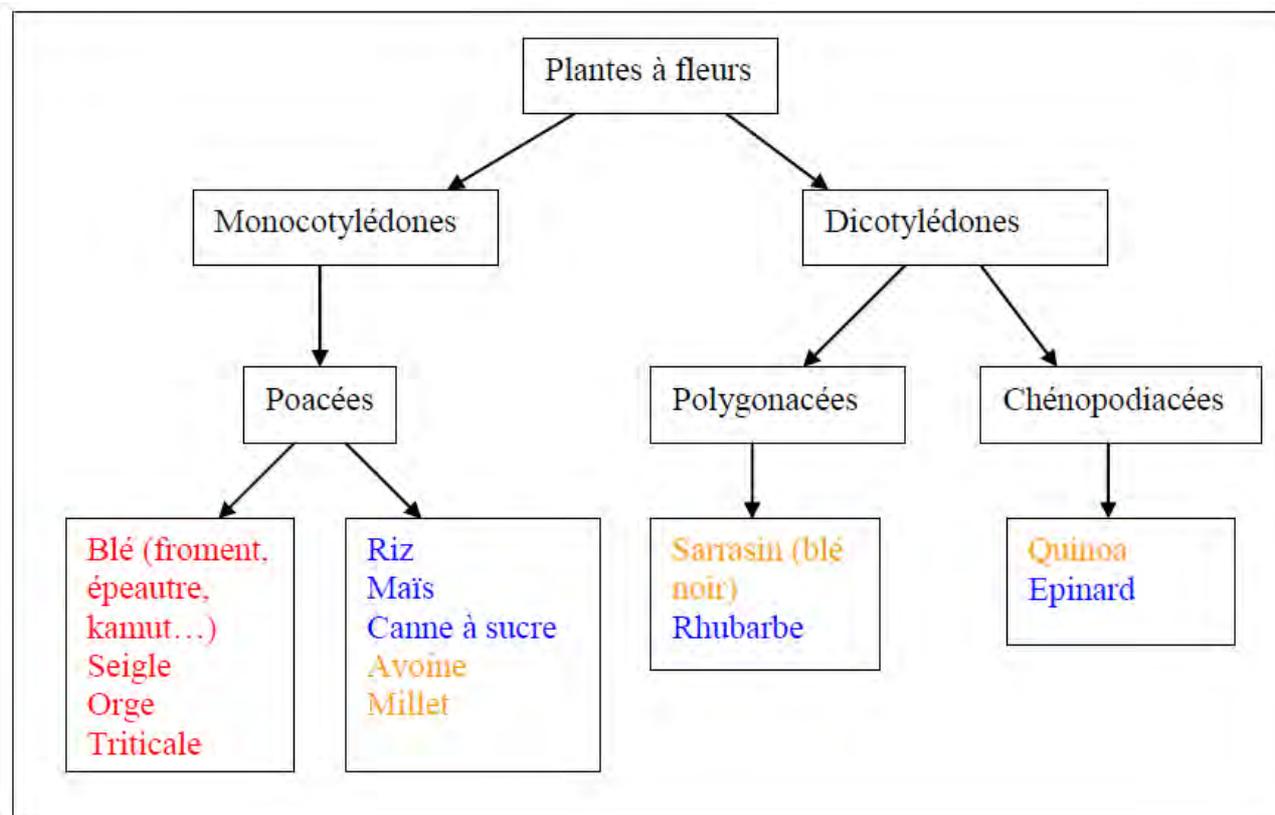
Toutes ces céréales, appartiennent à une même famille de végétaux, les graminées.

Le nom scientifique du blé (ou froment) utilisé pour la farine de pain est *Triticum aestivum*. Toutes les espèces appartenant au genre *Triticum*, sans exception, contiennent des prolamines de type  $\alpha$ -gliadine et présentent une toxicité chez le patient cœliaque. C'est le cas en particulier de l'épeautre (*Triticum spelta*) et du kamut (*Triticum polonium*). Il faut ajouter à la liste de ces plantes le triticales, qui est un hybride de blé et de seigle, créé par génie génétique. La responsabilité de toutes ces espèces dans la maladie cœliaque est clairement démontrée et unanimement admise.

Le seigle (*Secale cereale*) et l'orge (*Hordeum vulgare*), même s'ils sont génétiquement plus éloignés du *Triticum aestivum* que le kamut ou l'épeautre, contiennent des prolamines de structures proches de l' $\alpha$ -gliadine (sécaline pour le seigle, hordénine pour l'orge) et sont à exclure du régime sans gluten.

Le maïs et le riz appartiennent, comme le blé, l'orge ou le seigle, à la famille des Poacées (appelée aussi Graminées), mais ne présentent cependant aucune toxicité chez le cœliaque (**Figure 19 et Tableau 4**). Leurs produits dérivés (farines,...) constituent d'excellentes solutions de substitution au blé. Le millet et le sorgho sont aussi des graminées, mais suffisamment proches génétiquement du maïs pour dire qu'ils sont probablement sans danger pour le cœliaque. Des études complémentaires sont cependant souhaitables. Un risque théorique de contamination de ces céréales par le blé existe également. Ceci conduit la plupart des associations à ne pas se prononcer, et à autoriser sous réserve leur utilisation dans le régime sans gluten.

Certaines associations, en particulier la *Celiac Sprue Association* américaine, évoquent une toxicité du quinoa, du sarrasin (ou blé noir) et de l'amarante qui ne sont pourtant pas des graminées (**Figure 19 et Tableau 4**). Ces végétaux sont déconseillés au nom du principe de précaution. Les arguments invoqués sont le rapport de nombreuses autres intolérances chez le cœliaque et le manque d'études à propos de ces végétaux. Le quinoa, le sarrasin et l'amarante appartiennent aux dicotylédones et donc à des familles de végétaux génétiquement très éloignées de celle du blé. Les réactions d'intolérance décrites avec ces végétaux sont sûrement réelles et nombreuses, mais sans rapport avec la maladie cœliaque elle-même. Toute protéine, végétale ou animale peut être en effet à l'origine de manifestations allergiques (intolérance aux protéines du lait de vache, allergie aux arachides...). Il semble donc abusif d'interdire à l'ensemble des cœliaques certains aliments sous prétexte que ceux-ci peuvent être à l'origine de manifestations d'intolérance chez certains d'entre eux, suivant des mécanismes physiopathologiques sans rapport avec la maladie cœliaque.



**Figure 19 : Eléments de taxonomie de quelques plantes utilisées dans l'alimentation humaine.**

En **rouge** : les plantes dont la toxicité a été démontrée au cours de la maladie cœliaque.

En **orange** : les plantes théoriquement non toxiques, mais pouvant être contaminées par le gluten du blé au cours de la culture, ou des différents processus de stockages, transports ou traitements industriels.

En **bleu** : les plantes autorisées par tous.

Végétaux habituellement considérés comme ne contenant pas de gluten par les différentes associations de patients		Grains contenant du gluten	Grains dont le contenu en gluten est discuté
Amande	Pois	Froment (triticum aestivum) et tous les autres blés : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Triticum durum,</li> <li>• Triticum polonicum ou kamut</li> <li>• Triticum spelta ou épeautre</li> <li>• Triticum monococcum ou blé einkorn...</li> </ul>	Avoine
Amarante	Pois chiche		
Artichaut	Pomme de terre		
Carageenan	Quinoa		
Haricots	Riz		
Lentille	Riz sauvage		
Lin	Sarrasin		
Maïs	Sésame		
Manioc ou tapioca	Sorgho ou millet africain		
Millet	Soja		
Noisette	Tournesol	Triticale (X triticosecale): hybride de blé et de seigle	
		Orge	
		Seigle	

**Tableau 4 : Contenu en gluten de différents grains.**

### II-3-1-2-2- Quels sont les aliments autorisés et interdits ?

La présence de gluten paraît évidente dans les aliments de base comme le pain, les pâtes, les biscottes, les semoules, les biscuits, les pâtisseries... Cependant, de nombreux produits issus de l'industrie agroalimentaire peuvent aussi contenir du gluten car des composants sont parfois ajoutés à ces produits pour des raisons de texture ou de stabilité. D'autres sources de gluten sont peu connues ou insolites: bière ou panachés, hosties, chewing-gum, excipients de médicaments...

Par ailleurs, et heureusement quand même, il existe des aliments naturellement dépourvus de gluten. Le malade cœliaque pourra donc manger à volonté :

- Les légumes frais : pois, pois chiches, haricots... et les légumes secs,
- Les fruits,
- Les viandes : grillées non cuisinées, la volaille
- Le poisson,
- Les œufs,
- Le lait, le fromage,
- Les féculés : pomme de terre, tapioca,
- Le soja,
- Les algues (qui auraient de nombreuses propriétés médicinales, et une valeur nutritive intéressante, source importante de minéraux et de vitamines A, B et C).

Bien entendu, ces aliments doivent être consommés à l'état naturel : dès lors qu'ils sont cuisinés, il faut vérifier que le gluten ne soit pas intervenu dans le processus de fabrication. Il faudra notamment faire attention aux préparations panées (poissons panés, pommes dauphines), aux préparations aromatisées (yaourts) et à l'ajout quasi systématique de farine au fond des plats pour ne pas que la préparation accroche. Enfin, attention aux ustensiles de cuisine qui ne doivent pas servir à plusieurs plats : la présence, même en très faible quantité, de gluten entraînerait des risques de rechutes des signes cliniques.

La préparation d'un repas sans gluten relève donc d'un véritable moment d'attention de la part de toute la famille, tant sur le plan du choix des aliments que sur le soin à ne pas contaminer la préparation à partir d'aliments, d'ingrédients ou de couverts contenant du gluten. De même, les courses doivent être préparées avec attention et il ne faut pas être pressé. Ainsi le contrôle de la liste des ingrédients de chaque achat est primordial.

La mise en place d'un tel régime n'est donc pas facile, cependant les familles ne sont heureusement pas seules face à ce problème. De nombreuses associations les aident dans leur démarche. Le site de l'AFDIAG ([www.afdiag.fr](http://www.afdiag.fr)) publie entre autres un tableau récapitulatif très complet sur les aliments autorisés et interdits (**Cf Annexe 1 p.127**).

Alors que les aliments « classiques » font apparaître plus ou moins clairement dans leur étiquetage la présence de gluten, les aliments dits « sans gluten » ont un cahier des charges bien défini. La *Food and Drug Administration* a décidé ainsi d'instaurer un pictogramme à l'intention des produits dits « sans gluten ». En France, le logo « épi de blé barré » (**Figure 20**) appartient à l'AFDIAG et les industriels doivent signer des contrats de licence pour pouvoir l'utiliser sur leur conditionnement. Ce logo permet un repérage facile dans les rayons et simplifie la vie des cœliaques.



**Figure 20 : Logo « sans gluten » de l'AFDIAG**

### **II-3-1-2-3- Comment lire les étiquettes ?**

Les produits dérivés du blé, de l'orge et du seigle contenant des protéines entières issues de ces céréales sont toxiques chez le coéliquaie : farines, gruau, son... Le problème se pose par contre avec les produits dérivés non protéiques ou contenant des protéines hydrolysées ou partiellement hydrolysées.

Certains additifs habituellement exclus du régime sans gluten peuvent être autorisés lorsqu'ils sont fabriqués à partir d'autres matières premières que le blé. Lorsque la provenance d'additifs pouvant poser problème n'est pas indiquée précisément dans la liste des ingrédients, (par exemple amidon sans autre précision, protéines végétales hydrolysées sans autre précision, etc...), il est logique de considérer l'aliment suspect et de l'éviter.

#### **II-3-1-2-3-1- Les produits dérivés non protéiques : les amidons et les dextrines**

L'amidon est, chimiquement, un polysaccharide et ne contient pas de gluten. Les amidons alimentaires issus de blé peuvent néanmoins, par contamination, contenir de faibles quantités de cette protéine. Les Américains et les Canadiens l'excluent du régime sans gluten, contrairement à certaines associations européennes qui l'autorisent. L'attitude française est identique à celle des Américains, et l'AFDIAG exclut formellement l'amidon de blé du régime sans gluten.

Les dextrines sont des amidons partiellement hydrolysés. Tous les amidons, y compris celui du blé, peuvent être utilisés. Il existe donc un risque théorique de contamination des dextrines par le gluten ou des fragments peptidiques du gluten. Ceci conduit certains à exclure les dextrines du régime sans gluten. Les maltodextrines sont obtenues suivant le même processus de fabrication. L'AFDIAG n'exclut ni les dextrines ni les maltodextrines du régime sans gluten. La *Celiac Sprue Association* américaine, pourtant particulièrement prudente, a la même attitude (aux Etats-Unis, ces additifs sont exclusivement fabriqués à partir d'amidon de maïs; nous ne disposons pas de cette information en France et en Europe).

### **II-3-1-2-3-2- Les produits dérivés fabriqués par hydrolyse des protéines du blé, de l'orge ou du seigle**

#### Le malt et les arômes et extraits de malt

Le malt d'orge est fabriqué à partir d'orge germée, séchée puis réduite en farine. Même si, au cours du processus de germination, les protéines de l'orge sont soumises à l'action d'enzymes protéolytiques, il peut y subsister des prolamines. Le malt est donc exclu par tous du régime cœliaque.

Les arômes de malt sont obtenus par lavage à l'eau du malt : les prolamines étant de petits peptides (une douzaine d'acides aminés), ce processus de fabrication est loin de garantir l'absence de contamination des molécules aromatiques par ces peptides. Toutefois, les prolamines du gluten ne sont probablement présentes qu'à l'état de traces dans les arômes de malt et dans les préparations alimentaires contenant ces arômes. Certains autorisent ces arômes comme l'AFDIAG, d'autres les excluent : c'est le cas de la *Celiac Sprue Association* américaine.

Une incertitude existera donc toujours, en l'absence d'études précises : des traces de prolamines du gluten peuvent être présentes dans les arômes de malt, mais leur toxicité à ces doses est peu probable. Sans déconseiller formellement ces arômes, il faut avertir les patients d'un risque potentiel.

#### Les protéines végétales et plantes partiellement hydrolysées

Lorsque ces excipients contiennent du blé, de l'orge, du seigle ou de l'avoine, la plupart des associations les excluent du régime sans gluten. La structure des prolamines peut en effet être parfaitement conservée après l'hydrolyse partielle du gluten.

### **II-3-1-2-4- Y-a-il du gluten dans les alcools ?**

Plusieurs questions sont discutées : les alcools de grains contiennent-ils du gluten ? Quelle est la résistance du gluten aux différents processus de distillation ? Les autres alcools peuvent-ils contenir du gluten ? Les différentes associations considèrent qu'il n'existe pas de réponse formelle à ces questions.

La bière est produite par fermentation de l'orge, qui contient du gluten. Les différentes protéines de cette céréale sont hydrolysées au cours du processus de fermentation. Néanmoins, cette hydrolyse n'est que partielle. Du gluten, hautement soluble dans l'eau, ou des peptides plus courts mais encore toxiques, peuvent persister dans le produit final, après les processus de filtration. En conséquence, la bière est exclue du régime sans gluten par toutes les associations de patients.

Le whisky, fabriqué à partir du malt est en principe autorisé, car sa distillation élimine le gluten. De plus, il est quasiment impossible que les produits distillés, comme le whisky, contiennent du gluten, sauf s'il a été rajouté après dans le processus de fabrication...

Le vinaigre de vin et le vinaigre balsamique ne contiennent pas de gluten. Par contre, le vinaigre d'alcool peut être fabriqué à partir de nombreux ingrédients (blé, maïs, pomme de terre, pomme, betterave, bois...). Les vinaigres distillés à partir de blé, les vinaigres d'alcool aromatisés (en raison de la présence d'agents de saveur pouvant contenir du gluten) et les vinaigres maltés sont théoriquement déconseillés (même si la distillation semble détruire le gluten). Comme il paraît difficile d'obtenir des informations précises sur les matières premières utilisées pour la fabrication des vinaigres d'alcool, la prudence conduit à les déconseiller en France.

Enfin, le gluten peut être présent dans tout alcool, même s'il n'y a aucun grain dans les ingrédients initiaux distillés, le gluten provenant souvent d'additifs alimentaires parfois ajoutés.

En conclusion, chaque alcool, qu'il soit fabriqué à partir de grains ou non, s'étudie au cas par cas, marque par marque.

### **II-3-1-2-5- Régime sans gluten et médicaments**

Le pharmacien a un rôle essentiel dans la prise en charge des intolérants au gluten. Il est là pour vérifier si les médicaments ne contiennent pas de gluten. Il est en effet possible d'en retrouver, probablement, en très petites quantités, dans les excipients des médicaments. Cependant, les formes pommades, comprimés effervescents, gouttes buvables, ampoules buvables, collyres, suppositoires, gouttes nasales, ampoules injectables sont exemptes de gluten quel que soit le nom de la spécialité.

Pour un malade cœliaque la substitution est possible si le générique appartient à la dernière des listes autorisées publiées par l'ANSM. Dans ce cas, nous pouvons substituer le médicament *princeps* par un générique ou même d'une marque de générique à un autre sans danger. Quand un malade cœliaque vient chercher des médicaments, il ne faut pas hésiter à vérifier avec lui la liste des excipients de chaque spécialité.

Il faut rechercher la présence de :

- Amidon, amidon glycérolé, glycolate d'amidon, carboxyméthylamidon, hydrolysats partiels d'amidon hydrogéné, ou encore amidon modifié, soluble, prégélatinisé, précuit, traité.
- Huile de germe de blé
- Gluten
- Son de blé, d'orge
- Amylase végétale (NB : après enquête auprès du laboratoire, l'AFDIAG autorise l'utilisation des différentes spécialités de Maxilase®, qui contiennent de l'alpha-amylase).

Nous pouvons retrouver la liste des médicaments contenant du gluten dans le Vidal (Cf **Annexe 2** p.128-130). Cette liste n'est pas forcément exhaustive, car certains laboratoires n'ont pas encore précisé la présence de gluten dans leurs médicaments, et elle doit aussi être réactualisée régulièrement avec l'apparition notamment des nouveaux génériques.

Nous y retrouvons par exemple le Doliprane® 500mg en comprimés ou encore le paracétamol 1g et 500mg de chez Sandoz. Ce médicament, pourtant très courant, réputé pour sa sûreté d'utilisation et médicament de première intention en cas de douleurs n'est donc pas anodin chez un patient atteint de la maladie cœliaque. De même, nous pouvons remarquer que des médicaments de prescription fréquente en contiennent aussi, tels que le Bi Profénid® LP 100mg, ou encore le Spasfon® en comprimé et certains suppléments vitaminiques comme la Vitamine B6®. Enfin, il faut être prudent au sujet de l'automédication puisqu'on retrouve dans cette liste des médicaments très conseillés en cas de rhume par exemple le Dolirhume® ou le Dolirhume pro®.

Il faut néanmoins relativiser le contenu en gluten qui est probablement très faible dans la plupart des spécialités. Il faut donc bien évaluer le rapport bénéfice/risque de quelques milligrammes de gluten éventuels avant d'exclure un médicament. Par exemple, la DISULONE®, qui contient de l'amidon de blé, est l'unique spécialité française contenant de la dapsoné, seul traitement médicamenteux efficace contre la dermatite herpétiforme alors que plus de 70% des patients souffrant de cette dermatite sont touchés par la maladie cœliaque.

Devant un malade cœliaque, le pharmacien d'officine doit examiner à la loupe tous les traitements qu'il va lui délivrer. Cela lui demande un travail d'analyse et d'observation supplémentaire. Cette approche médicamenteuse demande donc indispensablement au pharmacien une actualisation très régulière de ses connaissances.

#### **II-3-1-2-6- Les aliments sans gluten sont-ils remboursés ?**

La maladie cœliaque, ne bénéficiant encore aujourd'hui d'aucun traitement spécifique, est une maladie chronique qui suivra le patient tout au long de sa vie. En effet, le régime sans gluten, seule alternative thérapeutique disponible pour l'instant, doit être suivi à vie pour éviter les rechutes et les complications. De plus, comme on vient de le voir, très peu de médicaments sont utilisés dans le cadre de cette maladie si ce n'est certains compléments vitaminiques. La prise en charge de cette pathologie est donc essentiellement alimentaire. Dans ce contexte, il est important de se demander dans quelles mesures la Sécurité Sociale intervient-elle dans la prise en charge de cette affection particulière.

##### **II-3-1-2-6-1- Produits concernés**

Seuls sont pris en charge les aliments diététiques « sans gluten », mis en vente dans un emballage doté d'une étiquette code-barres détachable, qui spécifie la catégorie du produit. Afin que le remboursement soit effectué par la Sécurité Sociale, il faut que l'aliment entre dans la liste des produits et prestations remboursables conformément à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale. L'article a été réactualisé pour la dernière fois par un arrêté du 25 mars 2004 relatif aux produits pour nutrition et matériels d'administration (**Tableau 5**).

Il y a 4 catégories de produits diététiques pris en charge :

- les farines.
- les pains.
- les pâtes.
- les biscuits.

Chaque catégorie a une base de remboursement différente et doit respecter d'autres exigences. Le produit diététique pour être remboursable doit :

- Etre constitué d'un mélange d'ingrédients: un produit seul naturellement sans gluten ne peut pas être remboursé, il doit être mélangé à d'autres ingrédients pour composer un produit diététique.
- Etre vigneté avec un code barre et une étiquette spécifique.
- Contenir un taux de gliadine conforme aux seuils définis dans le Codex Alimentarius.
- Etre fabriqué et distribué par des sociétés conformes au référentiel d'assurance qualité HACCP (*Hazard Analysis Critical Control Point*) et bénéficiant d'une procédure de certification d'entreprise selon les normes EN 29001 ou EN 29002.

CODE	NOMENCLATURE	TARIF (en euros)
1166805	Urétérostomie, sonde cutanée 100 % silicone avec traitement anti-incrustation. Sonde 100 % silicone dite « de qualité médicale implantable » ou « de qualité médicale », mais ayant reçu un traitement anti-incrustation.....	42,70
1170218	Urétérostomie, sonde cutanée, non 100 % silicone. Sonde non 100 % silicone (sonde « silicone », en PVC ou vinyle rouge).....	14,23
<b>Section 5</b>		
<i>Produits pour nutrition et matériels d'administration</i>		
<b>Sous-section 1</b>		
Alimentation orale		
<b>Paragraphe 1</b>		
Aliments diététiques sans gluten pour une quantité supérieure ou égale (≥) ou inférieure à (<)		
Les aliments diététiques sans gluten sont pris en charge pour les patients, enfants et adultes, atteints de maladie cœliaque, identifiée, après biopsie digestive, comme affection de longue durée et nécessitant des soins continus de plus de six mois conformément à l'article L. 324-1 du code de la sécurité sociale.		
Seuls sont pris en charge les aliments dits sans gluten :		
- dont le taux de gliadine est conforme aux seuils définis dans le Codex Alimentarius ;		
- et qui sont fabriqués et distribués par des sociétés conformes au référentiel d'assurance qualité HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) et ayant engagé une procédure de certification d'entreprise selon les normes EN 28001 ou EN 29002.		
La prise en charge est assurée dans la limite de 33,54 € TTC par mois pour les enfants jusqu'à leur dixième anniversaire et de 45,73 € TTC par mois au-delà de cet âge.		
1101909	Aliment sans gluten, farine, 100 g. Participation à l'achat, pour 100 g de farine.....	0,45
1166380	Aliment sans gluten, farine, 500 g. Participation à l'achat, pour 500 g de farine.....	2,25
1192220	Aliment sans gluten, farine, 1 000 g. Participation à l'achat, pour 1 000 g de farine.....	4,50
1129061	Aliment sans gluten, farine, 3 000 g. Participation à l'achat, pour 3 000 g de farine.....	13,50
1162680	Aliment sans gluten, pain, ≥ 100 g et < 150 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 100 g et inférieure à 150 g de pain.....	0,48
1101803	Aliment sans gluten, pain, ≥ 150 g et < 200 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 150 g et inférieure à 200 g de pain.....	0,72
1177545	Aliment sans gluten, pain, ≥ 200 g et < 250 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 200 g et inférieure à 250 g de pain.....	0,96
1122975	Aliment sans gluten, pain, ≥ 250 g et < 300 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 250 g et inférieure à 300 g de pain.....	1,20
1153208	Aliment sans gluten, pain, ≥ 300 g et < 350 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 300 g et inférieure à 350 g de pain.....	1,44
1102277	Aliment sans gluten, pain, ≥ 350 g et < 400 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 350 g et inférieure à 400 g de pain.....	1,68
1191858	Aliment sans gluten, pain, ≥ 400 g et < 450 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 400 g et inférieure à 450 g de pain.....	1,92
1160800	Aliment sans gluten, pain, ≥ 450 g et < 500 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 450 g et inférieure à 500 g de pain.....	2,16
1140045	Aliment sans gluten, pain, ≥ 500 g et < 600 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 500 g et inférieure à 600 g de pain.....	2,40
1141961	Aliment sans gluten, pain, ≥ 600 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 600 g de pain.....	2,88
1134866	Aliment sans gluten, pâtes, 250 g. Participation à l'achat, pour 250 g de poids sec de pâtes.....	1,40
1181050	Aliment sans gluten, pâtes, 500 g. Participation à l'achat, pour 500 g de poids sec de pâtes.....	2,80
1113210	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 40 g et < 50 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 50 g et inférieure à 75 g de biscuits.....	0,51
1110529	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 50 g et < 75 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 50 g et inférieure à 75 g de biscuits.....	0,64
1175741	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 75 g et < 100 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 75 g et inférieure à 100 g de biscuits.....	0,96
1199536	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 100 g et < 115 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 100 g et inférieure à 115 g de biscuits.....	1,27
1190557	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 115 g et < 125 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 115 g et inférieure à 125 g de biscuits.....	1,46
1127435	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 125 g et < 150 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 125 g et inférieure à 150 g de biscuits.....	1,59
1151497	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 150 g et < 165 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 150 g et inférieure à 165 g de biscuits.....	1,91
1114266	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 165 g et < 175 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 165 g et inférieure à 175 g de biscuits.....	2,10
1126542	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 175 g et < 200 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 175 g et inférieure à 200 g de biscuits.....	2,23
1118287	Aliment sans gluten, biscuits, ≥ 200 g et < 225 g. Participation à l'achat, pour une quantité supérieure ou égale à 200 g et inférieure à 225 g de biscuits.....	2,54

**Tableau 5 : Extrait de la liste des produits et prestations remboursables pour nutrition.**

### **II-3-1-2-7-2- Modalités de remboursement**

Tout malade cœliaque peut prétendre à un remboursement partiel des produits sans gluten dans la mesure où l'analyse des biopsies prélevées sur la paroi de l'intestin grêle montre une atrophie villositaire.

La demande d'ALD est initiée par le médecin traitant uniquement après un résultat sanguin positif (présence d'anticorps) et la biopsie intestinale permettant ainsi de confirmer le diagnostic. La déclaration se fait selon le formulaire S3501 (Cf **Annexe 3** p.131-134) et est soumis à accord du médecin conseil de la caisse de Sécurité Sociale. Une fois l'accord donné, la caisse envoie un imprimé CERFA n° 10465\*01 (Cf **Annexe 4** p.135) sur lequel il faut coller les vignettes des produits pour le remboursement. Il faut aussi joindre la facture justifiant l'achat des produits sans gluten.

Il y a peu de possibilité de délégation pharmaceutique : le malade doit souvent avancer le montant des produits et se faire rembourser après l'achat.

### **II-3-1-2-7-3- Prise en charge et base de remboursement**

La maladie cœliaque ne fait pas partie des 30 affections ouvrant droit à une prise en charge à 100% au titre de l'Affection Longue Durée sur Liste (ALD30), mais certains médecins des caisses de Sécurité Sociale acceptent la prise en charge de la maladie cœliaque au titre de l'ALD hors liste (ALD31) en cas de complications ou de pathologies graves associées, dues à la maladie cœliaque. Dans ce cas, la pathologie est prise en ALD exonérante « hors liste ». Mais le plus souvent, la maladie cœliaque est considérée comme une affection ALD non exonérante, ce qui signifie que la prise en charge par les caisses de sécurité sociale n'est pas à 100%.

Pour les malades bénéficiant d'une ALD exonérante Hors Liste (code 71-4 du code de la Sécurité Sociale), ils sont remboursés à 100% sur la base de remboursement.

Les malades bénéficiant d'une ALD non exonérante (article L.324-1 du code de la Sécurité Sociale) sont remboursés à 65% sur la base de remboursement.

La prise en charge à 100% n'est pas obligatoire pour se faire rembourser. Si elle est refusée, la prise en charge à 65% doit automatiquement être acceptée.

Ce type de remboursement (produits délivrés en dehors du circuit pharmaceutique classique) unique à la maladie cœliaque n'est pas toujours très bien compris par les caisses d'assurance maladie.

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

### **II-3-2- Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose**

Le principe du traitement des complications osseuses chez les patients cœliaques est le régime sans gluten strict qui à lui seul permet d'obtenir une normalisation de la minéralisation osseuse en 1 à 2 ans après l'introduction du régime [59]. Plus tôt le régime sans gluten est instauré dans l'évolution du déficit osseux au cours de la maladie cœliaque, plus rapide et plus complète est la normalisation de la masse osseuse. Des apports adéquats en calcium (1500mg/j) doivent être assurés, et en cas d'apports insuffisants, une supplémentation en calcium doit être instaurée. Il faut aussi rechercher un éventuel déficit en vitamine D et le traiter.

Dans certains cas de déminéralisation osseuse très sévère, il peut être nécessaire de réaliser un bilan phosphocalcique plus complet et de discuter d'un traitement complémentaire par les biphosphonates. Dans tous les cas, l'importance capitale d'une adhésion stricte au régime sans gluten doit être soulignée.

### **II-3-3- Traitements complémentaires**

La maladie cœliaque, pathologie chronique inflammatoire, a comme effet une diminution de l'absorption intestinale, non seulement des nutriments (d'où la perte de poids), mais également des vitamines et des minéraux entraînant des carences parfois importantes. L'intensité de ces carences est dépendante de l'ancienneté et de l'intensité des lésions. Ainsi, il est très rare de trouver des carences chez les jeunes enfants. Il n'en est pas de même pour les enfants plus âgés ou les adolescents qui pourraient être porteurs de la maladie depuis plusieurs années déjà.

Une supplémentation vitaminique en Fer, Calcium, Folates et Vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale de mise en place du régime sans gluten. Le médecin doit prévoir un bilan nutritionnel à la recherche des carences afin de mettre en place un traitement substitutif (bilan martial, dosages vitamine B12, folates, zinc, magnésium, albumine, préalbumine, calcium, vitamine D).

A début du régime, il peut aussi être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose car l'atrophie villositaire peut entraîner un déficit en lactase. En effet, l'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux en raison d'un déficit secondaire en lactase chez les malades cœliaques non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Toutefois, la tolérance de ces produits est rapidement améliorée par le régime sans gluten. Ce régime sans lactose peut être abandonné une fois la muqueuse duodénale restaurée.

## **II-4- Prise en charge globale**

La maladie cœliaque est une pathologie chronique dont le seul traitement efficace est le régime alimentaire sans gluten. Cependant, ce régime à lui seul ne suffit pas à la prise en charge d'un patient cœliaque ; autour de celui-ci s'organise une prise en charge globale par une équipe pluridisciplinaire avec pour but une insertion dans la vie sociale, un soutien, un suivi : en d'autres termes un réel accompagnement.

### **II-4-1- Impact psychologique : Information et soutien aux familles**

Il est important de prendre en compte l'impact psychologique et émotionnel que le diagnostic de la maladie et l'imposition d'un régime sans gluten à vie peuvent avoir. La restriction alimentaire peut être mal vécue par les patients atteints de la maladie cœliaque. Bien que les plus jeunes ne ressentent pas vraiment de différence, du moins dans les premières années de leur vie, les enfants plus grands et les adolescents ont souvent un sentiment d'exclusion. La restriction alimentaire a donc surtout un impact sur les activités sociales du patient quel que soit son âge. L'information et l'éducation des malades et de leur famille sont indispensables. Il est important d'expliquer au patient l'importance de l'adhésion parfaite au régime sans gluten, même en l'absence de symptômes, et les risques encourus en cas de mauvaise observance du régime.

L'adhésion aux associations de malades est encouragée. En France, il s'agit de l'Association Française Des Intolérants au Gluten (AFDIAG) dont la vocation est de soutenir, informer et défendre les malades cœliaques et les personnes atteintes d'une dermatite herpétiforme Elle offre aux patients un soutien psychologique, indispensable en particulier dans la phase initiale de la maladie lors de la mise en place du régime sans gluten.

L'AFDIAG aide ainsi les patients cœliaques à mieux connaître leur maladie et à suivre le régime sans gluten grâce notamment à la mise en place de la liste des produits autorisés et à la diffusion de recettes de cuisine sans gluten [63]. Cette association est soutenue par le Groupe français d'Etudes et de Recherche sur la Maladie Cœliaque (GERMC) qui réunit les spécialistes de la maladie cœliaque en France [62].

Récemment, l'AFDIAG a réalisé une opération nationale de sensibilisation et d'information à destination des professionnels de la restauration collective. Elle a été soutenue par l'Association Française de Promotion de la Santé dans l'environnement Scolaire et Universitaire (AFPSSU). Pour les enfants souffrant de maladie cœliaque, un projet d'accueil individualisé (PAI) peut désormais être mis en place, afin qu'ils puissent avoir des repas sans gluten à la restauration scolaire. Ce PAI est un document qui permet à la demande des familles, d'autoriser la prise de médicaments au sein de l'école et de proposer tous les emménagements d'horaires nécessaires (Cf **Annexe 5** p.136-137). Il est établi selon la circulaire n°-135 du 8 septembre 2003. La demande de PAI est faite par la famille, souvent sur conseil du pédiatre, médecin généraliste ou spécialiste qui soigne l'enfant. Elle est adressée au directeur, au chef d'établissement ou au responsable de la structure d'accueil.

Au niveau mondial, nous pouvons retrouver la *Celiac Disease Foundation*, la *Canadian Celiac Association*, et *Cœliac UK* qui proposent les mêmes services que l'AFDIAG. Ainsi, parallèlement aux médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé, ces associations ont un rôle de soutien, d'écoute et de conseil très important et souvent très apprécié des patients. Nous notons, de plus, une meilleure observance du régime chez les familles membres d'associations ainsi qu'une plus grande implication dans le combat vis-à-vis de cette maladie car elles y sont plus formées. Il est donc très important en cas de maladie cœliaque de se rapprocher de ces associations.

## **II-4-2- Instauration d'un suivi médical régulier**

### **II-4-2-1- Interprétation des résultats histologiques**

Conformément aux critères diagnostiques, les lésions de la muqueuse devraient régresser en réponse au régime sans gluten. Les données scientifiques concernant le temps nécessaire à la régression de l'atrophie villositaire dans la maladie cœliaque sont limitées. Nous considérons généralement que cette atrophie régresse en 6 à 12 mois, et donc le premier contrôle histologique s'effectue après 1 an de régime sans gluten [59]. Cependant le temps nécessaire à la repousse villositaire peut être plus long, et peut notamment dépendre de l'intensité des lésions initiales. Il faut donc admettre que la guérison peut être parfois plus lente et prendre 12 à 24 mois ou plus.

### **II-4-2-2- Suivi des tests sérologiques**

Le dosage des anticorps anti-gliadine n'est plus recommandé dans le diagnostic ni pour le suivi de la maladie cœliaque du fait de leur faible sensibilité et spécificité. Les anticorps IgA Anti-Endomysium (AEM) et Anti-Transglutaminase (ATG) ont une très bonne spécificité et sensibilité et leur présence corrèle bien avec le degré d'atrophie. Les taux des IgA AEM et ATG reviennent à la normale après 6 à 12 mois de régime sans gluten bien suivi [59]. La normalisation des AEM, quand ils sont positifs avant le régime sans gluten, est un indice fiable de bonne observance. La persistance d'anticorps circulants AEM ou ATG plaide fortement en faveur d'écarts au régime sans gluten. Cependant, l'absence d'anticorps n'exclut pas l'existence d'écarts mineurs.

Les tests sérologiques doivent donc être interprétés avec prudence en prenant en compte tous les autres éléments cliniques et biologiques.

### **II-4-2-3- Suivi régulier**

Au terme du premier bilan d'évaluation à 1 an, une bonne réponse thérapeutique peut être constatée en l'absence de symptômes et de carence, en l'absence d'anticorps sériques spécifiques de la maladie cœliaque, et surtout en l'absence d'atrophie villositaire à l'examen anatomopathologique des biopsies duodénales. Dans cette situation favorable, il est proposé au patient une visite annuelle de suivi, associée à chaque fois à un bilan biologique, notamment sérologique.

Chez les patients qui restent toujours asymptomatiques, cette visite annuelle peut être maintenue pendant les 5 premières années. Ensuite, sa fréquence peut être diminuée à une visite tous les 5 ans. La réapparition des symptômes impose toujours la réalisation d'un bilan complet : biologique, endoscopique et anatomopathologique.

### **II-4-3- Dépistage systématique chez les apparentés**

Le diagnostic de la maladie cœliaque confirmé, il est recommandé de proposer aux apparentés des patients cœliaques un dépistage systématique. Cette attitude est justifiée, d'une part, par le risque augmenté de complications de la maladie cœliaque à long terme, et d'autre part, par la fréquence plus élevée de la maladie cœliaque dans les familles de patients atteints. Ce risque accru justifie la réalisation d'un test de dépistage sérologique surtout chez les apparentés au premier degré. Ce test pourrait également être envisagé, en fonction du contexte (antécédents de symptômes dans le passé, présence de signes cliniques...), chez les apparentés au second degré.

## **II-5- Prise en charge des complications**

Si l'intolérant au gluten présente une absence d'amélioration des symptômes malgré un suivi du régime sans gluten, il est judicieux de prendre en compte les complications de la maladie cœliaque. A ce moment là, le médecin va faire une enquête alimentaire pour savoir s'il y a eu des écarts au régime, va évaluer la présence d'une sprue réfractaire, de pathologies associées, ou d'une toute autre complication.

### **II-5-1- La résistance au régime sans gluten**

#### **II-5-1-1- Définition**

La résistance vraie ou sprue réfractaire est définie par l'absence de réponse clinique et histologique, après plus de 12 mois de régime sans gluten strict, dont l'observance a été régulièrement vérifiée par un diététicien [64]. Primaire ou le plus souvent secondaire (c'est-à-dire survenant après une période de réponse au régime) la résistance vraie au régime sans gluten ne concerne que 5 à 8% des cas avérés de maladies cœliaques de l'adulte.

La résistance d'une maladie cœliaque au régime sans gluten nécessite une analyse rigoureuse car elle doit faire redouter certaines complications graves de la maladie. L'échec du régime sans gluten impose d'abord et avant tout la réévaluation du diagnostic initial de maladie cœliaque. En cas de doute diagnostique, on peut rechercher le phénotype HLA - DQ2 (ou -DQ8).

Ensuite, il existe des cas de sprues pseudo-réfractaires, souvent secondaires après une réponse initiale parfois spectaculaire du régime sans gluten. Ces sprues pseudo-réfractaires sont induites par des écarts, quelquefois involontaires mais le plus souvent inavoués. La persistance des anticorps AEM et ATG doit faire suspecter une mauvaise observance du régime.

Si le médecin constate une résistance purement clinique sous forme de diarrhée chronique réfractaire à un régime sans gluten strict, il doit rechercher une cause associée : révélation d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'une malabsorption du lactose ou du fructose, ou d'une pathologie associée à la maladie cœliaque génératrice de diarrhées telles qu'une colite microscopique ou un syndrome irritable.

Finalement, si le régime sans gluten est effectivement strict et que les causes liées à un diagnostic erroné ou à une pathologie associée n'interviennent pas, cette résistance vraie doit faire suspecter l'apparition ou la révélation d'ulcérations du grêle, d'un lymphome malin ou d'un adénocarcinome du grêle. L'ensemble de cette démarche diagnostique permet alors d'affirmer le diagnostic de sprue réfractaire ou résistance vraie [65].

### **II-5-1-2- Les critères d'une résistance vraie**

Histologiquement, l'atrophie villositaire observée au cours de la sprue réfractaire est identique à celle observée au cours de la maladie cœliaque, avec une atrophie totale ou subtotale associée à une augmentation importante du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux.

Des critères immunochimiques et de biologie moléculaire permettent de distinguer la résistance vraie de la maladie cœliaque pseudo-réfractaire due à un régime sans gluten mal suivi. Les lymphocytes intra-épithéliaux, présentant des fonctions pro-inflammatoires anormales chez le malade cœliaque (cf partie I-2-3-3), peuvent n'exprimer ni récepteurs CD3 de surface (exprimés de façon intracytoplasmique), ni récepteurs CD8 (particularité appelée « trou phénotypique ») [66]. Cette population lymphoïde T anormale est détectée chez la plupart des malades, non seulement au niveau de l'intestin grêle, mais également au niveau du côlon, et on observe un réarrangement monoclonal du gène du TCR (récepteur des lymphocytes T).

Deux types de résistances vraies sont identifiés : le type II s'oppose au type I par la présence d'un trou phénotypique CD8 lors du typage lymphocytaire des biopsies duodénales :

- Le type I, qui est le moins fréquent, a une évolution le plus souvent favorable après une corticothérapie et présente un profil des lymphocytes intra-épithéliaux normal (absence de trou phénotypique).
- Le type II, plus fréquent, est caractérisé par une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes de phénotype anormal n'exprimant pas les marqueurs habituels des lymphocytes T (TCR, CD4, CD8) et présentant un profil polyclonal.

Le pronostic de la maladie cœliaque réfractaire clonale de type II est mauvais, car les lymphocytes pourraient évoluer vers un lymphome T intestinal. Cette pathologie est considérée comme un lymphome intra-épithélial et constitue une forme de passage entre la maladie cœliaque et un lymphome invasif associé aux entéropathies [66]. Cette évolution vers un lymphome invasif est constatée dans environ 30% des cas et le décès survient dans 50% de ces lymphomes invasifs. Ces lymphocytes T aberrants peuvent résider dans la couche sous-épithéliale de la muqueuse de l'intestin grêle, dans la *lamina propria* et même dans des localisations extra-intestinales y compris la peau. La maladie cœliaque réfractaire (MCR) de type II semble ainsi être une maladie disséminée, qui peut imposer le risque de développer des lymphomes à l'extérieur de l'intestin [69].

### **II-5-1-3- Le traitement d'une sprue réfractaire**

Certains malades atteints de résistance vraie répondent, au moins partiellement et transitoirement, à une corticothérapie associée ou non à une nutrition parentérale totale. On note une amélioration clinique dans 70% des cas. En revanche, l'amélioration histologique est exceptionnelle. Après sevrage des corticoïdes, environ un malade sur deux reste asymptomatique, et une surveillance régulière annuelle avec entéroscanner et entéroscopie est proposée. En seconde intention un traitement immunosuppresseur, par azathioprine ou infliximab principalement, peut être proposé en cas de cortico-résistance [70]. D'autres agents immunosuppresseurs, comme l'alemtuzumab (Campath®, anticorps monoclonal anti-CD52), la cyclosporine A et le méthotrexate, ont été utilisés chez un petit nombre de patients. En général, l'amélioration des symptômes a été démontrée, mais sans modification histologique significative [71].

Pour les patients avec un sombre pronostic de MCR de type II, un traitement avec la cladribine (analogue de nucléoside adénosine) entraînant l'apoptose des lymphocytes aberrants peut être envisagé. Pour ceux ne répondant pas à cette molécule, une greffe autologue de cellules souches (ASCT) peut être effectuée [72,73]. Ces différentes options thérapeutiques sont résumées dans le **Tableau 6**.

Condition	IEL phenotype	T-cell receptor clonality	Therapeutic options	Outcomes
Normal	>98% CD3+CD8+	Oligoclonal	N/A	N/A
Untreated coeliac	Increased numbers of $\gamma\delta$ +TCR CD3+8+	Oligoclonal, transient clonal population may be present	Gluten-free diet (novel therapies including zonulin antagonists, oral endopeptidases and immunotherapy under trial)	Evidence to suggest overall reduced life expectancy
Type I RCD	As for untreated coeliac disease	As for untreated coeliac disease	Strict gluten restriction; oral steroid; budesonide; azathioprine; nutrition support	5-year survival 93%; progression to EATL 14% at 3 years
Type II RCD	>20% (by flow cytometry) or >40% (by immunohistochemistry) surface CD3-, intracellular CD3+, CD8+	Clonal TCR $\gamma$ or $\beta$ rearrangement	Strict gluten restriction; cladribine; ASCT	5-year survival 44-58%; progression to EATL 33-67% at 5 years

ASCT, autologous stem cell transplantation; EATL, enteropathy-associated T-cell lymphoma; IEL, intra-epithelial lymphocyte; TCR, T-cell receptor.

**Tableau 6 : Caractéristiques, options thérapeutiques et les résultats dans la maladie cœliaque réfractaire (MCR).**

Par ailleurs, les découvertes récentes sur les mécanismes de l'immunité innée dans la maladie cœliaque ont mis en évidence le rôle clé de l'interleukine IL-15 [74]. Cette cytokine est produite par les entérocytes. IL-15 favorise la survie de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) via une voie anti-apoptotique et peut stimuler la prolifération des LIE à forte concentration. La synthèse et la libération de l'IL-15 est déclenchée par un certains nombre de facteurs connus (comme des fragments de peptides de gliadine immunostimulants) ou non encore identifiés. Un anticorps monoclonal anti-IL-15 pourrait ainsi être un avantage considérable dans la gestion de la maladie cœliaque réfractaire, étant donné l'importance de cette cytokine dans le déroulement de la réponse épithéliale [74].

Une étude clinique est en cours pour évaluer l'efficacité potentielle de tofacitinib, un inhibiteur pan-Janus Kinase (JK) qui abolit la signalisation IL-15, qui pourrait donc être une stratégie thérapeutique contre la MCR. **La phase II de cette étude**, contrôlée, en double aveugle et randomisée a permis de conclure que les patients avec une MCR type I et II traités avec tofacitinib étaient plus susceptibles d'avoir une réponse clinique et une rémission de leur MCR que ceux recevant le placebo [75]. Le tofacitinib est déjà indiqué pour la polyarthrite rhumatoïde résistante ou intolérante au méthotrexate, cette indication a été acceptée par la FDA fin 2012.

Il n'existe actuellement pas suffisamment de preuves pour recommander des interventions thérapeutiques spécifiques, autres que celles mentionnées, dans le cadre d'un patient MCR. Le diagnostic, le traitement et la surveillance des patients avec une maladie cœliaque réfractaire restent controversés. Il est cependant capital de mettre en place une collaboration internationale dans ce domaine pour faciliter les progrès thérapeutiques futurs.

### II-5-2- Principales complications liées à un mauvais suivi du régime sans gluten

Les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses et diverses, nutritionnelles, hématologiques, cardiovasculaires, neurologiques, et hépatiques. La maladie cœliaque est associée à un sur-risque de maladie auto-immune et surtout de cancer. Le régime sans gluten à vie protège néanmoins en grande partie de la survenue de la plupart des complications et corrige la surmortalité associée aux complications (**Tableau 7**).

	Groupe comparatif	Effet favorable du régime sans gluten
Petite taille définitive	Cœliaques adultes non diagnostiqués symptomatiques dans l'enfance	+
Stérilité	Cœliaques non diagnostiqués	Non (mais grossesse à un âge + jeune)
Enfant de petits poids de naissance	Cœliaques non diagnostiqués	+
Fractures osseuses	Cœliaques non compliants	+
Ostéodensitométrie	Cœliaques non compliants	+
Risque de maladies auto-immunes	Cœliaques non compliants	+
Insulinothérapie du diabète	Cœliaques non compliants	Non
Risque de cancers (lymphome exclu)	Cœliaques non compliants	Non
Sprue réfractaire	Cœliaques non compliants	Non ( ? )
Risque de lymphome	Cœliaques non compliants	+
Accidents cardiovasculaire	Pas d'étude	/
Mortalité	Cœliaques non compliants	+

**Tableau 7 : Comparaison de la fréquence, de la gravité de complications et affections reliées à la maladie cœliaque suivant le suivi ou non du régime sans gluten.**

#### II-5-2-1- Complications directes ou reliées

Ces complications regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie. Leur diagnostic peut être l'occasion de découvrir la MC. Elles sont en règle générale prévenues par le régime sans gluten (RSG) et, une fois présentes, très améliorées, voire guéries, par le régime.

## **-Les complications nutritionnelles :**

**La dénutrition** est la complication historique de la MC que l'on ne voit plus guère aujourd'hui dans les pays occidentaux. Une telle présentation chez l'adulte doit faire rechercher une affection maligne et une sprue réfractaire mais peut être l'aboutissement d'une prise en charge trop tardive. La nutrition entérale par sonde n'est habituellement pas nécessaire, à condition de suivre la reprise pondérale sous RSG et de supplémenter en vitamines et minéraux.

**Le retard de croissance** et la petite taille est une manifestation fréquente, parfois révélatrice, parfois isolée de la MC chez l'enfant. Les cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte, surtout les hommes, chez lesquels l'interrogatoire relève des symptômes digestifs dans l'enfance ont en revanche une taille très diminuée (près de 10 cm) par rapport à une population contrôle [76].

**Des carences en vitamines** sont également observées. Une carence en vitamine K, responsable d'un allongement du taux de prothrombine et de problèmes de coagulation, est observée chez 20% des cœliaques [77], et des observations d'accidents hémorragiques majeurs ont été rapportées. Les différentes carences en vitamines liposolubles et en minéraux (zinc, cuivre) s'intègrent habituellement dans un tableau de malabsorption sévère avec dénutrition. Un point particulier est le risque de carence en vitamines B.

A long terme, le déficit profond en folates et vitamine B12, s'il n'est pas traité ou si le régime sans gluten n'est pas efficace, cela peut entraîner une hyperhomocystéinémie. Le déficit en vitamine B12, celle-ci étant essentielle dans la production de globules rouges et dans le transport d'oxygène, peut être un facteur de risque vasculaire athéromateux et thromboembolique. De plus, l'homocystéine est une substance pro-inflammatoire dont le rôle dans l'athérosclérose a été suspecté mais il n'est cependant pas encore prouvé si la relation entre des niveaux élevés d'homocystéine est un facteur de risque d'athérosclérose ou si une homocystéinémie élevée n'en est qu'un indicateur. [Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G, « Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 4, 2009].

### - Les complications hématologiques :

La moitié et les trois-quarts, respectivement, des cœliaques ont **cette carence en vitamine B12 et en folates** pouvant entraîner une anémie et d'autres troubles hématologiques. Par ailleurs, la MC expose à **la carence martiale**, par le biais d'un déficit d'absorption de fer, cela peut entraîner à long terme une fatigue et une anémie. Cela expose le patient à des complications infectieuses et justifie les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque [78].

### - Les complications osseuses :

**L'ostéoporose**, définie par la diminution de la densité minérale osseuse, est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non-cœliaques (3.4% vs 0.2%) [79]. Il existe également une augmentation du risque de fracture, qui persiste toute la vie, même au cours des années suivant le diagnostic [80]. Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie [81]. L'ostéoporose peut être observée chez un patient asymptomatique. Une fois dépistée, l'ostéoporose doit être traitée. En effet, chez l'adulte, le RSG permet une amélioration des anomalies de l'ostéodensitométrie. Les patients qui réalisent un régime sans gluten avéré font au final moins de fractures que ceux qui ne le suivent pas [82]. La poursuite du RSG est particulièrement importante pendant l'adolescence, période clé de la constitution du capital osseux, d'autant plus qu'un déficit acquis pendant cette période est irréversible.

Enfin, **le rachitisme et l'ostéomalacie** sont des complications classiques de la carence profonde et prolongée en vitamine D, encore observées aujourd'hui au cours de la maladie cœliaque dans des contextes particuliers.

### **II-5-2-2- Complications indirectes et maladies associées**

Ce sont essentiellement des pathologies associées à la MC pour lesquelles le lien de causalité avec le gluten est moins clairement établi que les complications précédentes et pour lesquelles l'effet du RSG demeure non démontré.

**Des troubles de la fécondité** sont observés. Les patientes cœliaques non traitées ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce, et d'aménorrhée secondaire [83]. Par ailleurs les données cliniques et épidémiologiques montrent que les cœliaques sous régime normal ont un risque augmenté de fausses couches spontanées (15% vs 6 %), de diminution de la fertilité (1,9 vs 2.5 naissances) et de petit poids de naissance.

Les cœliaques ont de plus un **risque d'accidents cardiovasculaires** double de celui de la population générale. Le risque de thrombose veineuse est aussi augmenté. L'effet du RSG sur la prévalence des accidents cardiovasculaires est mal connu. Toutefois, il a été observé que ce régime pouvait améliorer la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée [84].

Enfin, 6 à 10% des cœliaques développent des **complications neurologiques** [85]. Ces complications doivent faire éliminer une étiologie carencielle, particulièrement en vitamine E, vitamines du groupe B et cuivre, en fait rarement en cause. Le plus souvent ces complications ont une forte composante inflammatoire, ne sont pas influencées par le RSG ni la supplémentation vitaminique et peuvent progresser malgré un suivi strict du régime et la guérison histologique de l'entéropathie [86]. Un danger potentiel de ces manifestations neurologiques chez les patients est de faire le diagnostic de MC par excès (par exemple sur la seule positivité des anticorps anti-gliadine), alors qu'il n'y a pas de MC, et de conseiller sans preuve un RSG inutile et contraignant.

Ainsi, la maladie cœliaque a été associée à des troubles **neurologiques et psychiatriques** comme l'ataxie cérébelleuse, l'atrophie du cerveau, neuropathie périphérique, l'épilepsie, la détérioration cognitive, la dépression et l'anxiété. Les patients peuvent se plaindre d'humeur dépressive, d'apathie, de fatigue et d'anxiété, avant même le diagnostic de la MC. Certains auteurs rapportent une prévalence significativement plus élevée de symptômes dépressifs chez les patients MC adultes par rapport aux patients sans MC.

L'apathie, l'anxiété et l'irritabilité sont généralement des symptômes décrits. Le mécanisme et la pathogenèse de troubles mentaux liés à la MC sont inconnus, mais des troubles de la fonction sérotoninergique et du taux de tryptophane affaiblies ont été suggérés pour jouer un rôle. Une diminution des niveaux plasmatiques de tryptophane et de précurseurs de monoamine a été trouvée chez les patients MC non traités, de même qu'une diminution de sérotonine, dopamine et noradrénaline dans le liquide céphalorachidien des patients MC.

Il est bien connu que beaucoup de troubles inflammatoires et auto-immuns peuvent déclencher une dépression clinique. De nouvelles données indiquent aussi que la dépression clinique est accompagnée par une augmentation de stress oxydatif. Une meilleure compréhension et la validation de ces mécanismes relatifs à la dépression chez les MC sont cependant toujours essentielles et nécessitent des recherches approfondies.

Certains rapports indiquent qu'un régime sans gluten peut améliorer significativement les symptômes dépressifs chez des patients cœliaques. Van Hees et coll. ont trouvé que l'adhésion au régime sans gluten pendant plus de 5 ans peut réduire le risque de symptômes dépressifs [87].

Quinze à 25% des cœliaques, soit 5 à 10 fois plus que la population générale, ont ou **développeront une autre maladie auto-immune** : essentiellement diabète insulino-dépendant et thyroïdite, mais aussi maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connectivites, cirrhose biliaire primitive...etc. Inversement, la MC peut être diagnostiquée par dépistage dans une population de diabétiques insulino-dépendants ou de patients atteints de thyroïdite [88].

De plus, l'exposition au gluten chez des cœliaques non diagnostiqués et génétiquement prédisposés pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité [89]. Le RSG semble avoir un effet protecteur : le risque de développer une maladie auto-immune est multiplié par deux chez les patients qui ne suivent pas le RSG [90]. En revanche, le RSG ne semble pas avoir d'effet sur l'évolution de la maladie auto-immune déjà constituée.

Ensuite, avoir une MC multiplie par 8 le risque de développer **une colite microscopique** [91]. Celle-ci est définie par une diarrhée hydrique associée à un infiltrat inflammatoire de la muqueuse colique avec hyperlymphocytose intraépithéliale, avec (colite collagène) ou sans (colite lymphocytaire) épaissement de la membrane basale sous-épithéliale. Elle doit être distinguée de la présence en excès de lymphocytes parfois observée dans le côlon au cours d'une MC banale. Le diagnostic de colite microscopique est souvent fait chez un patient respectant le régime mais dont la diarrhée persiste, cette situation imposant la pratique d'une coloscopie avec biopsies multiples. Une fois constituée, la colite microscopique évolue pour son propre compte et n'est pas améliorée par le RSG. Elle est en revanche, sensible au budésônide, avec un risque élevé de corticodépendance [92].

Au niveau des **complications hépatiques**, nous distinguons deux formes d'atteintes liées à la MC. D'une part, l'**hypertransaminémie d'origine cryptogénétique** et d'autre part, les **hépatopathies d'origine auto-immune**. Dans de rares cas, il existe une hépatopathie plus sévère au diagnostic caractérisé par une **hépatite chronique et parfois une cirrhose**. De façon surprenante et parfois controversée, une amélioration de la fonction hépatique a également été décrite sous RSG dans ces formes sévères cirrhotiques avec régression de l'ascite et de l'ictère, ce qui a permis d'éviter une transplantation hépatique dans trois cas rapportés sur quatre avec régression de la fibrose à l'histologie [93,94]. En cas de persistance des perturbations des tests hépatiques, malgré un RSG bien suivi, après avoir éliminé une mauvaise observance du régime, une ponction hépatique est à envisager afin d'éliminer une maladie auto-immune hépatique associée. Ainsi, la MC est retrouvée chez 3 à 7% des patients ayant une cirrhose biliaire primitive (CBP), 3 à 6% une hépatite auto-immune et 2 à 3% une cholangite sclérosante primitive (CSP). Lors de ces pathologies, contrairement aux formes précédentes, il n'y a généralement pas d'amélioration de la fonction hépatique sous RSG [95,96].

### **II-5-2-3- Cancers et lymphomes**

Les patients atteints de MC ont une augmentation du risque global d'affection maligne, principal responsable de l'augmentation de la mortalité (multipliée par deux). Cette augmentation porte essentiellement sur les **cancers digestifs et les lymphomes**. Quand la MC a été diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer, très probablement en raison de l'initiation précoce du RSG [97]. Chez l'adulte symptomatique, le RSG bien suivi et prolongé au moins 5 ans diminue de façon significative le risque global de cancer (carcinomes et lymphomes confondus), mais la différence porte essentiellement sur les **lymphomes** [98].

Le risque relatif de lymphome dans la population cœliaque est augmenté de 3 à 80 selon les études [99,100]. Il faut distinguer les **lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques** et le **lymphome T intestinal (*enteropathy-associated T cell lymphoma*, EATL)**, qui est une complication très particulière. Les lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques peuvent être de localisation intestinale ou non. Il existe un sur-risque, partagé par les parents du premier degré non cœliaque, ce qui suggère une forte participation génétique. Le EATL constitue la complication ultime de la MC, éventuellement favorisée par une mauvaise observance du RSG. Il est plus fréquent chez l'homme et autour de 60 ans. Il doit aussi être évoqué devant une résistance secondaire au RSG. Dans 80% des cas, le lymphome se situe

dans l'intestin grêle, la plupart du temps dérivant des lymphocytes intra-épithéliaux. Sur le plan histologique, il s'agit d'un lymphome de grande malignité ; la survie est inférieure à 20% à 5 ans [101].

Les complications de la MC font toute sa gravité. Le RSG permet de prévenir la majorité de ces complications, et un patient suivant rigoureusement et définitivement le régime doit être considéré comme ayant une espérance de vie normale [102]. Il ne faut toutefois pas oublier qu'un tel patient justifie une surveillance médicale prolongée pour vérifier le suivi du RSG (enquête alimentaire, anticorps), l'évolution lésionnelle (ferritinémie, biopsie) et l'ostéodensitométrie, et qu'il reste exposé au développement de maladies associées, telles que certaines maladies auto-immunes.

## **3<sup>ème</sup> PARTIE : NOUVEAUX ESPOIRS THERAPEUTIQUES :**

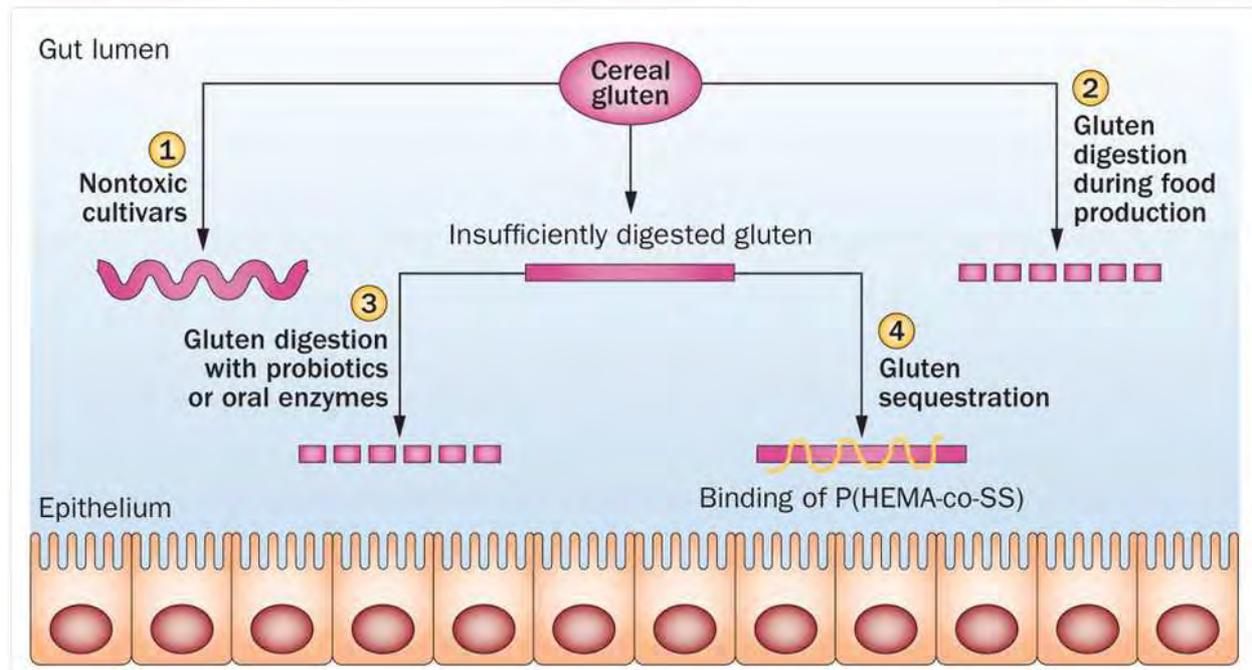
La maladie cœliaque est devenue largement étudiée. Avant l'identification du gluten comme l'agent causal de la maladie cœliaque, un certain nombre de tentatives lourdes ont été faites pour traiter cet état. Par exemple, les corticostéroïdes par voie systémique ont été essayés, mais ils ne sont plus utilisés régulièrement, en raison des effets indésirables qu'ils entraînent [103]. Le concept d'un régime sans gluten comme un traitement valable pour la maladie cœliaque remonte aux années 1950. Depuis, cette méthode a été la seule approche disponible et efficace. Le strict respect de ce régime permet d'avoir des résultats sur la réduction des symptômes, la récupération de la muqueuse intestinale et permet également de prévenir le développement des complications liées à la maladie cœliaque. Cependant, l'adhésion au régime peut rester insuffisante, car le régime sans gluten est coûteux et particulièrement restrictif dans la mesure où les produits de remplacement sont souvent moins agréables que les aliments contenant du gluten, et ils ont une faible disponibilité. Compte tenu de ces problèmes évidents avec le régime sans gluten, les patients non compliant et atteints de la maladie cœliaque ressentent un besoin de thérapies alternatives pour traiter leur état. Par ailleurs, un petit sous-groupe de patients ayant la maladie cœliaque ne répond pas au régime strict sans gluten, et a donc besoin de traitements supplémentaires, notamment via l'immunothérapie [104].

Dans cette partie, seront présentées les dernières avancées médicales en vue de développer de nouvelles options de traitement pour la maladie cœliaque (**Tableau 8**).

	Traitements au niveau de la lumière intestinale	Effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin	Traitements dans la <i>lamina propria</i> et ailleurs
<b>Pré-clinique</b>	Polymères séquestrant le gluten (BL-7010)	Inhibition de la médiation des sIgA-CD71 et du transport des peptides de gliadine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueurs de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8</li> <li>• Inhibiteur de la transglutaminase-2</li> <li>• Blocage des lymphocytes B et des auto-anticorps</li> </ul>
<b>Phase I</b>			Vaccin
<b>Phase II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glutenase PEP</li> <li>• Glutenase ALV003</li> <li>• Glutenase STAN1</li> </ul>	Acétate de Larazotide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniste du CCR9</li> </ul>
<b>Phase III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probiotiques</li> </ul>		

**Tableau 8 : Aperçu du portefeuille thérapeutique dans la maladie cœliaque**

### III-1- Les traitements au niveau de la lumière intestinale



**Figure 21 : Approches expérimentales concernant un action au niveau de la lumière de l'intestin grêle et qui pourraient être utilisées pour traiter la maladie cœliaque.**

(1) culture non toxique ; (2) digestion du gluten pendant la production de l'alimentation ; (3) digestion du gluten avec des probiotiques ou des enzymes orales ; (4) Séquestration du gluten : les polymères (P(HEMA-co-SS) : Poly(hydroxyéthyl méthacrylate-co-styrene sulfonate).

Le gluten est très résistant à la dégradation par les enzymes gastro-intestinales et par conséquent, les peptides entrant dans la lumière intestinale demeurent relativement longs. Chez les patients atteints de la maladie cœliaque, ces peptides provoquent des effets délétères en aval. Les produits céréaliers issus de cultures non toxiques produites par la sélection, la reproduction et le génie génétique ne créeraient pas ces peptides nocifs qui induisent la maladie cœliaque. Dans ce cas, l'activation de la cascade délétère pourrait être évitée. De plus, la fermentation du levain conduit à la dégradation du gluten durant le processus de transformation des aliments ; et l'ingestion d'aliments produits par cette technique devrait être plus sûre pour les patients atteints de la maladie cœliaque. En variante, la dégradation des peptides de gluten nuisibles en fragments non toxiques peut aussi être réalisée au cours de la digestion avec l'ingestion de probiotiques, comme les bifidobactéries ou d'enzymes par voie orale ou d'une combinaison des deux. Enfin, la liaison du Polymère (HEMA-co-SS) avec le gluten dans la lumière gastro-intestinale peut réduire la présence de peptides de gluten, et empêcher leurs effets nocifs en aval. Ces différentes options, développées ci-dessous, apparaissent comme des stratégies thérapeutiques alternatives intéressantes (Figure 21).

### **III-1-1- La détoxification alimentaire**

Au cours des siècles, nous avons voulu modifier les caractéristiques des variétés de blé pour l'obtention d'un meilleur rendement de culture, cependant, les conséquences ont été majeures, cela a entraîné une augmentation de la teneur en gluten dans la graine.

Pour que les malades cœliaques, puissent consommer des céréales, les chercheurs ont pensé que lors de la culture des céréales le gluten pourrait être détoxifié. Dans la pratique, cette stratégie exige le développement de souches de graines contenant du gluten sans les protéines qui activent la maladie cœliaque. Cette détoxification pourrait être atteinte par plusieurs voies utilisant la sélection, la culture et le génie génétique en supprimant les séquences nuisibles de gluten [105].

Ce point soulève la question de savoir si la modification des cultures actuelles de blé riche en gluten dans le but de supprimer les composants nocifs pourrait entraîner une perte des caractéristiques qui font que la production de ce blé riche en gluten est préférable pour la transformation alimentaire. En outre, les techniques nécessaires pour modifier les céréales, en particulier le génie génétique, augmenterait sûrement le coût considérable du régime sans gluten, qui est déjà économiquement plus lourd qu'un régime alimentaire normal.

### **III-1-2- Digestion du gluten pendant la production de l'alimentation**

Une autre façon de développer des produits alimentaires sans gluten, en particulier du pain, est d'utiliser la fermentation du levain pendant la cuisson. Au cours de ce processus antique, la concentration de gluten dans la farine de blé est réduite par les lactobacilles et la levure dans le levain [106]. Des études publiées au cours des 4 dernières années suggèrent que les produits de boulangerie utilisant la fermentation du levain ne sont pas nocifs pour les patients atteints de la maladie cœliaque [107,108]. Ils constituent donc une alternative intéressante.

### III-1-3- Des protéases orales : les Glutenases

La capacité de divers bactéries et champignons capables de dégrader le gluten a également été exploité pour développer de nouvelles thérapies pour la maladie cœliaque [109]. La thérapie de supplémentation de protéases par voie orale, basée sur le principe d'une poursuite de la digestion de peptides de gluten en petits peptides non toxiques avant qu'ils n'atteignent l'épithélium intestinal, est l'approche la plus largement étudiée pour des traitements alternatifs de la maladie cœliaque.

#### III-1-3-1- Glutenase PEP

Comme la teneur élevée en proline du gluten le rend résistant à la digestion gastro-intestinale, **les propyl endopeptidases (PEP)** ont été considérées comme un mode de traitement potentiel pour la maladie cœliaque, car cette famille d'enzymes est capable de cliver les peptides à résidus internes de proline. Les PEP sont largement exprimées dans différentes espèces mammifères et microbiennes, y compris humaines. Fait intéressant, le niveau habituel de PEP chez les humains semble être insuffisant pour assimiler les protéines alimentaires dans l'intestin [110,111]. En revanche, via des PEP microbienne, les espèces de champignons et de bactéries, telles que l'*Aspergillus Niger*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomas capsulata* et *Myxococcus xanthus* sont capables d'hydrolyser les peptides de gliadine dans diverses conditions *in vitro* et *in vivo* [112,113]. En outre, l'ensemble de ces enzymes microbiennes sont également en mesure d'exercer leur fonction protéolytique dans la gamme de pH présente dans le tractus gastro-intestinal humain, et elles sont toutes au moins modérément résistantes à l'environnement [114]. Le traitement des peptides de gluten *in vitro* avec le PEP soit d'*A. Niger* ou de *F. Meningosepticum* conduit à une diminution de la réponse des lymphocytes T intestinaux de patients atteints de la maladie cœliaque [115,116]. En outre, dans un **essai clinique de phase II**, randomisé et en double aveugle, un prétraitement avec une PEP d'*Aspergillus Niger* prévient la malabsorption induite par le gluten chez plus de la moitié des patients atteints de maladie cœliaque [117].

### III-1-3-2- Glutenase AVL003

En plus des micro-organismes mentionnés ci-dessus, les graines de céréales contiennent également un mélange de protéases endogènes capables de dégrader le gluten pendant la germination pour fournir des nutriments pour la croissance des plantules. Une telle enzyme présente dans l'orge est la **cystéine protéinase EP-B2** (endoprotéase). La pertinence de la cystéine protéinase EP-B2 comme médicament candidat pour la maladie cœliaque réside dans sa stabilité et son activité dans les conditions du tractus gastro-intestinal [118]. Une première étude prouvant le concept a démontré que la cystéine protéinase EP-B2 peut effectivement digérer le gluten dans l'estomac de rat en fonction de la dose et du temps [119]. Des résultats similaires en fonction du temps ont également été obtenus dans des expériences effectuées avec des macaques rhésus sensibles au gluten [120].

Comme les **PEP** et la **cystéine protéinase EP-B2** ont des spécificités de séquences complémentaires, les chercheurs ont émis l'hypothèse que la combinaison de ces enzymes pourrait en fait être une approche thérapeutique considérablement supérieure pour le traitement de la maladie cœliaque [121]. A cet effet, un produit composé d'une combinaison d'enzymes, **ALV003** (Alvine Pharmaceuticals, San Carlos, CA, USA), constitué d'un mélange de cystéine protéinase d'orge EP-B2 et de PEP de *S. capsulate*, a été formulé [122]. Une étude clinique a révélé qu'ALV003 était sûr et bien toléré ; aucun évènement indésirable grave ou aucune réaction allergique n'ont été observés au cours des 4 semaines suivant l'ingestion d'une dose d'ALV003 [123]. En outre, le médicament a été rapporté pour empêcher la réponse des lymphocytes T induite par la gliadine chez les patients atteints de la maladie cœliaque *ex vivo* [124]. Sur la base de ces résultats encourageants, ce candidat-médicament vient d'achever **la phase IIa des essais cliniques**. Les résultats montrent que la glutenase ALV003 atténue les lésions de la muqueuse de l'intestin grêle induites par le gluten chez les patients atteints de la maladie cœliaque, dans le cadre d'un régime quotidien sans gluten contenant jusqu'à 2 g de gluten par jour [125]. Les résultats **de la phase IIb de cet essai clinique** sont prévus pour fin 2015. Cette phase permettra de déterminer l'efficacité et l'innocuité du traitement ALV003 chez les patients ayant la maladie cœliaque contrôlée par un régime sans gluten (ClinicalTrials.gov [126]).

Selon ce concept de la thérapie par combinaison d'enzymes, un panel très large d'enzymes trouvées dans les céréales en germination a été testé pour leur capacité à dégrader la gliadine. Le principal avantage d'une telle approche est que ce mélange de protéases contient toutes les évolutions des enzymes sélectionnées pour le clivage total de protéines de stockage lors de la germination des graines. Des études ont montré que la solution préparée à partir de blé, seigle ou d'orge mise en présence de toutes les enzymes présentes dans les céréales en germination se caractérise par une forte dégradation *in vitro* des peptides courts de gliadine (probablement inférieurs à 10 acides aminés en longueur). En outre, la gliadine pré-traitée avec un tel cocktail d'enzymes a une capacité réduite à induire des effets nocifs sur les cellules épithéliales de l'intestin et pour activer les lymphocytes T de patients atteints de la maladie cœliaque [127]. De même, des expériences *ex vivo*, dans une culture d'organe de petits échantillons de biopsie de muqueuse intestinale provenant de patients atteints de maladie cœliaque, montrent que la gliadine traitée par ce cocktail enzymatique a des effets moins nocifs que la gliadine non traitée [128].

### III-1-3-3- Glutenase STAN1

Des études ont également été faites sur des enzymes alimentaires : l'aspergillopepsine (ASP) et la dipeptidylpeptidase IV (DPPIV) [129]. L'ASP provient de l'aspergillus niger et la DPPIV de l'Aspergillus oryzae qui est une peptidase capable de cliver les peptides à résidus de proline. Comme pour les premières enzymes, il est rapporté qu'utilisées séparément ces deux enzymes ne sont pas suffisamment efficaces, alors qu'ensemble, elles détoxifieraient une quantité modérée de gluten. L'ASP exerce une action non spécifique sur le gluten, elle permet en fait de cliver les grosses protéines en substrats accessibles aux peptidases spécifiques mais son action est limitée lorsque la quantité de gluten devient trop importante. Rentre alors en jeu le DPPIV qui augmente l'hydrolyse provoquée par l'ASP. Le cocktail de ces deux enzymes est appelé **glutenase STAN1**. Une étude clinique **de phase II** est actuellement en cours pour évaluer cette hydrolyse, chez les patients ayant la maladie cœliaque (ClinicalTrials.gov 2009 [130]). De même, l'ASP potentialiserait l'action détoxifiante de l'EP-B2.

En conclusion, les protéases orales pourraient se révéler un succès thérapeutique majeur et, dans ce sens, devraient être davantage développées et optimisées. Elles sont un espoir motivant de thérapie complémentaire au régime sans gluten dans un contexte alimentaire où l'exclusion totale du gluten est souvent difficile. Il reste cependant la question de la quantité maximale détoxifiée. Les enzymes orales seraient capables de détoxifier environ 1 gramme de gluten pendant que l'aliment est encore dans l'estomac [129]. A titre de comparaison, une tranche de pain contient 3 à 4 grammes de gluten, ce qui montre bien que des difficultés sont encore à surmonter dans ce domaine.

### **III-1-4- Les probiotiques**

Une exposition au gluten, une prédisposition génétique et un contexte environnemental particulier sont autant de points identifiés (même s'ils sont encore mal connus pour certains) pour être impliqués dans le développement de la maladie cœliaque. Depuis maintenant quelques années, une autre piste de recherche intéresse les spécialistes : la composition microbiologique de l'intestin. En effet, il a été démontré que les bactéries du colon sont impliquées dans des pathologies telles que le diabète de type 1 ou la maladie de Crohn. Mais qu'en est-il de la maladie cœliaque ?

Depuis plusieurs années déjà, les bactéries du colon sont mises en cause dans le développement de la maladie cœliaque. Elles semblent suspectées à plusieurs niveaux : infection bactérienne pendant la petite enfance, infection concomitante à l'introduction du gluten dans l'alimentation, profil bactériologique de la flore vaginale de la maman au moment de l'accouchement, profil bactériologique intestinal de l'enfant lui-même...Les bactéries sont certes impliquées, mais il est important de connaître précisément lesquelles. De plus, dans quelle mesure peut-on changer l'environnement microbiologique intestinal ?

Le fait que divers micro-organismes sont capables de dégrader ou altérer le gluten, ainsi que des données démontrant un déséquilibre de la microflore (une dysbiose) dans la lumière intestinale des patients atteints de la maladie cœliaque, ont conduit à envisager l'utilisation de probiotiques comme une thérapie non alimentaire de la MC. Les données montrent que les niveaux de *Bifidobacterium* sont plus faibles à la fois dans les fèces et la muqueuse de l'intestin grêle des patients atteints de la maladie cœliaque par rapport à des patients sans MC [131,132].

Dans des cultures de cellules et des expériences *in vivo* chez l'animal, les bifidobactéries réduisent la gravité des effets toxiques du gluten observés chez les patients avec la maladie cœliaque [133,134]. Dans leur ensemble, les idées et études mentionnées ci-dessus ont ouvert des perspectives de développement de thérapies alternatives pour la maladie cœliaque sur la base de bifidobactéries. Le **Bifidobacterium infantis natrene** est une souche présente dans notre flore intestinale, en début de vie chez l'Homme. Des études cliniques, exploratoires, randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo ont conclu que l'administration de **ce micro-organisme**, chez les patients cœliaques non traités pourrait soulager les symptômes, mais n'a aucun effet sur l'augmentation de la perméabilité intestinale ou la réponse immunitaire type observée au cours de la maladie cœliaque active [135,136,137]. L'utilisation des bifidobactéries comme traitement alternatif pour les patients atteints de maladie cœliaque nécessite clairement des investigations complémentaires.

Par exemple, ces études pourraient être effectuées avec le **VSL#3®** (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Gaithersburg, MD, USA), un produit probiotique disponible dans le commerce qui contient 4 espèces de bifidobactéries et de lactobacilles différents qui hydrolysent la gliadine [138].

### III-1-5- Polymères séquestrants le gluten

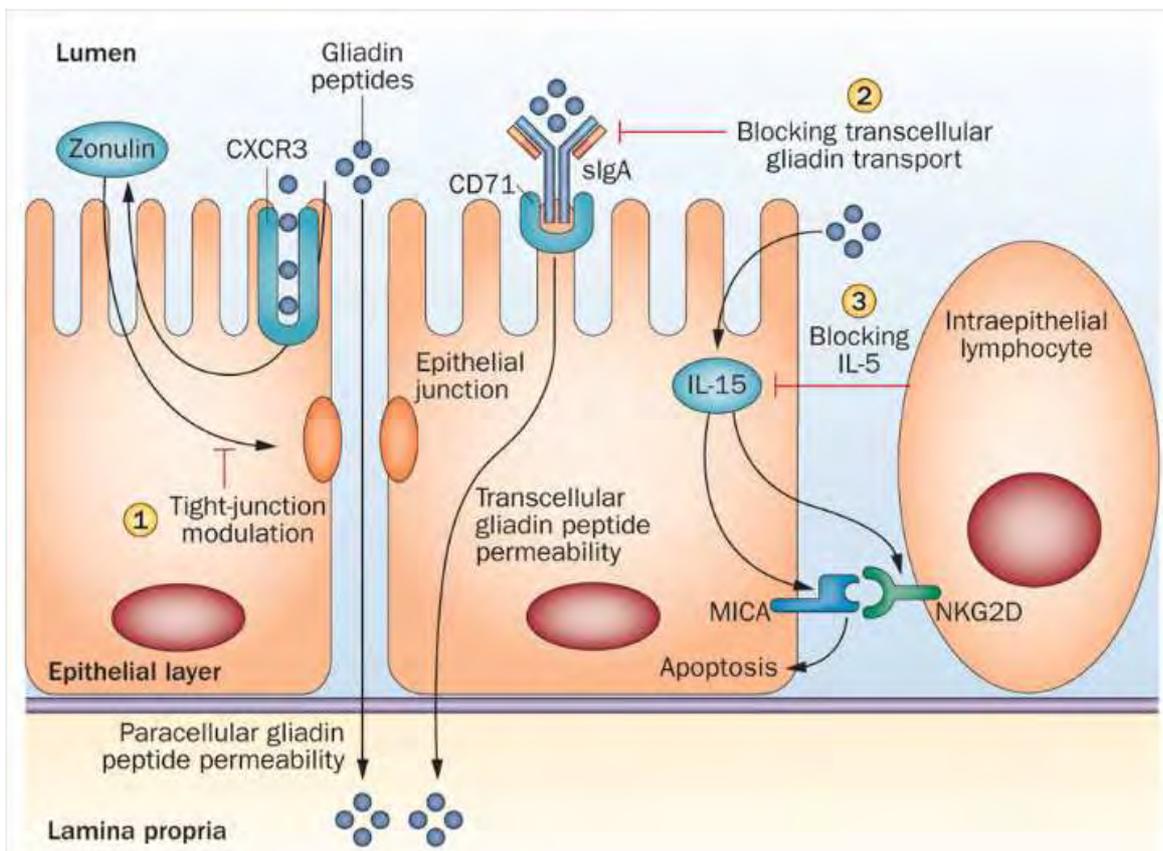
Tout à fait distincte des approches mentionnées plus tôt, les nouvelles recherches de traitement pour la maladie cœliaque sont des polymères qui séquestrent le gluten dans la lumière de l'intestin grêle et, ce faisant, préviennent ses effets nocifs en aval. Une telle molécule de liaison du gluten est le poly-(méthacrylate-co-styrène sulfonate) (P[HEMA-co-SS]), qui réduit la digestion *in vitro* de gluten et diminue la formation de peptides toxiques associés à la maladie cœliaque. Ce polymère est capable d'inverser les altérations induites par la gliadine dans les cellules épithéliales et de réduire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires *ex vivo* dans des échantillons de biopsies de la muqueuse de patients atteints de maladie cœliaque. De plus, dans différents modèles de souris mimant la maladie cœliaque, l'agent séquestrant peut atténuer les modifications induites par la gliadine dans la barrière intestinale et l'activation des lymphocytes T [139,140]. Cependant, un problème potentiel de cette approche est de savoir si P(HEMA-co-SS) se lie également à des nutriments autres que le gluten. Cela pourrait prédisposer les patients à des déficiences nutritionnelles.

Néanmoins, cette liaison aspécifique pourrait ne pas être un problème majeur, puisque l'approche thérapeutique utilisant le P(HEMA-co-SS) est proposée comme traitement d'appoint pour la maladie cœliaque au cours d'un RSG afin de détoxifier des traces de contamination par le gluten dans l'alimentation.

Une étude préclinique a été faite pour un autre **polymère, le BL-7010**, sur des modèles d'animaux. *In vitro*, les données ont montré que le BL-7010 interagissait avec une haute affinité avec la gliadine et qu'il n'avait aucune interaction avec les vitamines essentielles et les enzymes digestives testées. Les résultats démontrent que son administration est efficace et sûre et qu'il est capable de diminuer la pathologie associée à la sensibilisation de la gliadine. Ce futur médicament peut désormais progresser vers **la phase I des essais cliniques chez l'homme** [141].

### **III-2- Les effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin**

Après que le gluten soit partiellement digéré dans la lumière gastro-intestinale en divers peptides nocifs chez les patients atteints de maladie cœliaque, ces peptides entrent en contact avec la couche épithéliale, qui dans les circonstances normales est pratiquement imperméable aux macromolécules. Toutefois, des études cliniques et expérimentales ont indiqué que la perméabilité de la couche de cellules épithéliales est augmentée chez les patients non traités atteints de maladie cœliaque à la suite d'une expression anormale des protéines de la jonction épithéliale [142]. Une telle fonction de barrière compromise permettrait aux peptides de gliadine de traverser l'épithélium paracellulaire intestinal vers la *lamina propria*. Une des molécules suspectées de contribuer à l'ouverture des jonctions serrées épithéliales est la **zonuline**, qui a été ensuite renommée **préhaptoglobine 2** [143].



**Figure 22 : Suggestions de traitements empêchant les effets induits par le gluten au niveau de l'épithélium de l'intestin.**

(1) Modulation des jonctions serrées ; (2) Blocage du transport transcellulaire de la gliadine ; (3) Blocage de l'IL-15.

Les cellules épithéliales intestinales sont censées libérer la zonuline en réponse à la liaison de peptides de gliadine au récepteur de chimiokine **CXCR3** [144]. Cet engagement de la gliadine avec ce récepteur entraîne l'activation de la voie de la zonuline avec une réduction immédiate de la fonction de la barrière intestinale et le passage de la gliadine dans le compartiment sous-épithélial (**Figure 22**). La perméabilité paracellulaire accrue provoquée par la zonuline a été proposée comme cible de futurs médicaments indiqués dans la maladie cœliaque, ainsi que dans d'autres maladies auto-immunes, telles que le diabète de type 1, qui implique une perte de la fonction de la barrière intestinale. En dehors de la Zonuline, d'autres stratégies existent pour bloquer les effets du gluten au niveau de l'épithélium intestinal (**Figure 22**). Toutes ces stratégies sont présentées dans les paragraphes suivants.

### III-2-1- Acétate de Larazotide

L'acétate de Larazotide est un octapeptide dérivé de la toxine de la *zonula occludens* de *Vibrio cholerae* qui contient un motif commun à la zonuline [145]. Ce composé empêche l'ouverture des jonctions serrées épithéliales de l'intestin, probablement en antagonisant l'action de la zonuline, et empêche ainsi la perméabilité induite par la gliadine *ex vivo* et *in vivo* [146,147]. En outre, l'acétate de Larazotide empêche le développement de la perméabilité intestinale induit par le gluten en **1 semaine**, dans **un essai clinique de phase I** randomisé, contrôlé par un placebo dans lequel les patients ont été exposés à du gluten avec ou sans acétate de Larazotide [148]. Toutefois, des résultats contradictoires ont été obtenus dans deux autres études cliniques sur l'acétate de Larazotide, randomisés, en double aveugle, contrôlé par placebo. Dans ces **essais de phase IIa de 2 semaines**, et **phase IIb de 6 semaines** avec 86 et 184 patients atteints de la maladie cœliaque et traités par un régime sans gluten, respectivement, la perméabilité intestinale induite par le gluten n'a pas été affectée, bien que le traitement avec l'acétate de Larazotide réduit la sévérité des symptômes gastro-intestinaux [149,150]. Cette voie de recherche se poursuit néanmoins et une **étude clinique de phase IIb de 14 semaines** est en train de recruter 320 patients atteints de la maladie cœliaque ayant des symptômes persistants en dépit d'être sous régime sans gluten (clinical trials.gov 2014 [151]).

### III-2-2 Inhibition de la médiation des sIgA-CD71 et du transport des peptides de gliadine

En plus de la voie paracellulaire, les peptides de gliadine intacts peuvent passer à travers l'épithélium transcellulaire (**Figure 22**) par un mécanisme impliquant les IgA sécrétoires (sIgA). Ce passage transcellulaire semble impliquer les complexes sIgA-gliadine liés au récepteur CD71 de la transferrine, qui est hautement exprimé dans les cellules épithéliales intestinales des patients atteints de la maladie cœliaque active [152,153]. Bien que toujours en phase de recherche fondamentale, l'inhibition de la voie de transport impliquant les complexes peptides de gliadine/sIgA-CD71 a été proposée comme nouvelle option thérapeutique pour la maladie cœliaque.

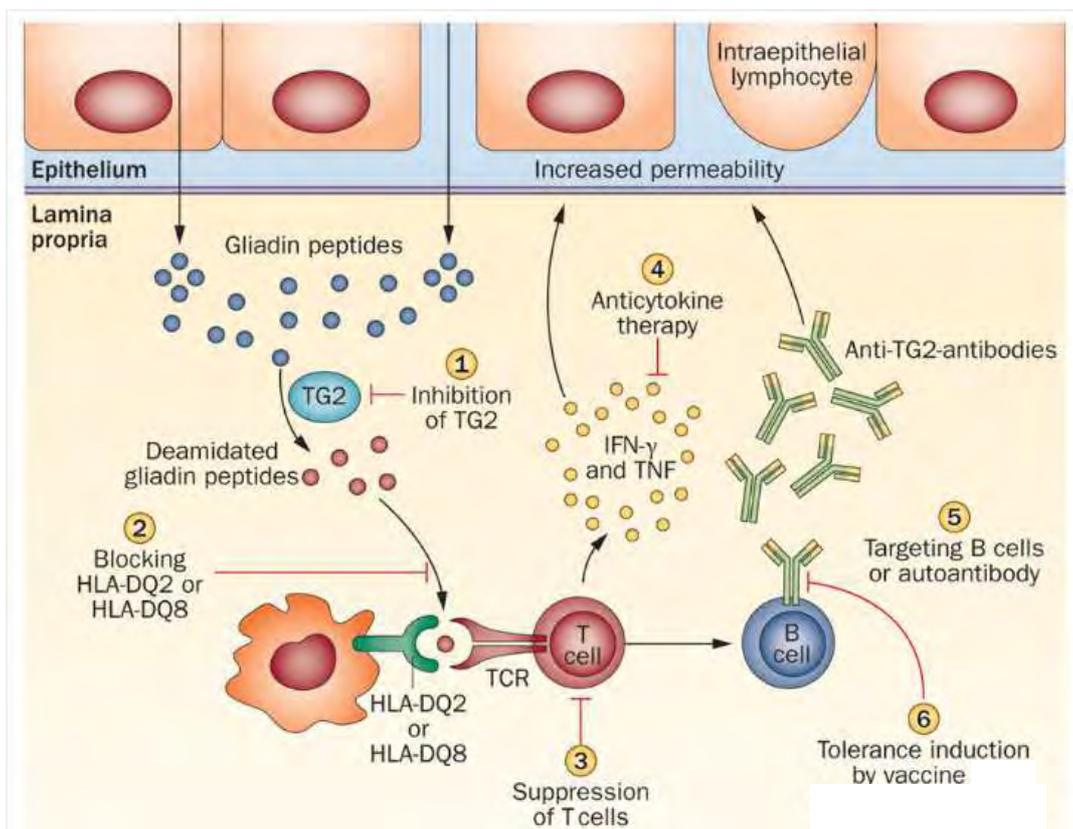
### III-2-3-Le blocage de l'IL-15

Lorsque les peptides de gliadine rencontrent l'épithélium, ils induisent aussi l'expression de l'IL-15, une molécule pro-inflammatoire [44]. La surexpression d'IL-15 induit une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, ce qui est caractéristique de la maladie cœliaque [154]. En outre, l'IL-15 induit fortement l'expression de MICA dans les cellules épithéliales et déclenche une activation directe et la costimulation des lymphocytes intra-épithéliaux via la liaison de MICA à NKG2D (voir **Figure 22** et partie I-2-3-3), ce qui conduit à une cytotoxicité innée vers les cellules épithéliales [155]. Cette mort cellulaire par apoptose des entérocytes impliquant IL-15 contribue également à l'altération de la fonction de la barrière épithéliale, caractéristique de la maladie cœliaque. L'importance de l'IL-15 au cours de la pathogenèse de la maladie cœliaque est mise en évidence par des résultats montrant que les souris transgéniques surexprimant IL-15 dans les entérocytes intestinaux développent une inflammation avec atrophie des villosités dans l'intestin grêle [156]. Compte tenu de l'importance de l'IL-15 dans le développement de l'atrophie dans l'intestin grêle et de l'inflammation dans le contexte de la maladie cœliaque, le blocage de l'action de cette cytokine est apparu comme une nouvelle stratégie thérapeutique potentielle pour ce trouble.

Dans les expériences de culture d'organes à partir d'échantillons de biopsie de muqueuses de l'intestin grêle de patients atteints de la maladie cœliaque, l'anticorps monoclonal anti-IL-15 abroge la régulation positive de MICA par les cellules épithéliales qui est induit par les peptides de gliadine [157] et neutralise l'apoptose des entérocytes [158]. En plus de ces résultats, le blocage de l'IL-15 régule à la baisse la réponse immunitaire adaptative dans la *lamina propria*, apportant un argument supplémentaire à l'utilisation de ces anticorps anti-IL-15 comme futur thérapie potentielle de la maladie cœliaque. Une telle approche thérapeutique est particulièrement adaptée pour les cas graves de maladie cœliaque réfractaire, puisqu'il semblerait que le blocage de l'IL-15 peut induire l'apoptose des cellules cancéreuses et empêcher ainsi leur transformation en lymphome invasif [159].

### III-3- Les traitements dans la *lamina propria* et ailleurs

L'accès des peptides de la gliadine à la *lamina propria*, après avoir traversé la couche épithéliale par voie soit paracellulaire ou transcellulaire, induit une forte réponse immunitaire adaptative chez les patients prédisposés à la maladie cœliaque (**Figure 23**). L'auto-antigène tTG2 de la maladie cœliaque est facilement exprimé sous la couche épithéliale de la membrane basale même chez les individus sains. tTG2 est une enzyme multifonctionnelle et peut catalyser une grande variété de modifications post-traductionnelles des protéines, y compris des jonctions protéine-protéine, une désamidation de la glutamine et l'incorporation d'amines primaires dans les protéines [160].



**Figure 23 : Les options thérapeutiques basées sur la prévention des cascades immunologiques dans la *lamina propria***

**(1) Inhibition de la transglutaminase-2 ; (2) Blocage de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 ; (3) Suppression des lymphocytes T ; (4) Thérapie anticytokine ; (5) Ciblage des lymphocytes B ou des auto-anticorps ; (6) Induction de la tolérance par la vaccination.**

Il est intéressant de noter, comme dit précédemment, que certains peptides de gliadine sont des substrats de tTG2 [161]. La modification enzymatique de la tTG2 sur les peptides de gliadine immunogènes comprend la conversion de résidus glutamine distincts en résidus d'acide glutamique chargés négativement par l'intermédiaire d'une réaction de désamidation [162].

Les peptides de gliadine désamidés ont une affinité accrue pour HLA-DQ2 et HLA-DQ8, qui sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigène [163,164]. Les cellules présentatrices d'antigène présentent ensuite les peptides aux lymphocytes T CD4+ gluten-réactifs, les activant ainsi (**Figure 23**). Par la suite, les nombreux lymphocytes T activés augmentent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, comme l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et le TNF, qui toutes contribuent au développement de lésions dans la muqueuse de l'intestin grêle avec une atrophie des villosités et une hyperplasie des cryptes. En parallèle, les lymphocytes T activés sont censés induire la production, par les lymphocytes B, d'auto-anticorps spécifiques de la MC contre la tTG2, qui participent aussi à la pathogenèse.

### **III-3-1- Inhibiteur de la transglutaminase-2 : Découverte d'une nouvelle protéine humaine : L'élafine**

Des chercheurs de l'INRA et de l'Inserm, en collaboration avec des chercheurs de l'Université McMaster au Canada et de l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich, ont mis en évidence le rôle clé d'une protéine humaine, **l'élafine**, dans la protection contre la réaction inflammatoire caractéristique de la maladie cœliaque. En effet, l'élafine est beaucoup moins abondante chez les patients atteints de la maladie cœliaque que chez les personnes saines. Ils ont découvert que, en condition non pathologique, l'élafine était capable d'interagir avec l'enzyme responsable de la mauvaise dégradation du gluten, la transglutaminase-2, et pouvait ainsi inhiber une étape clé de cette dégradation.

Ils ont également développé une bactérie probiotique capable de délivrer l'élafine au niveau des muqueuses intestinales chez la souris. Ces chercheurs ont administré cette bactérie chez des souris intolérantes au gluten. Ils ont observé que l'élafine délivrée par le probiotique diminuait fortement la réaction inflammatoire [165]. Cette innovation ouvre la voie à de nouvelles stratégies pour traiter les intolérants au gluten. Ces travaux sont résumés ci-dessous.

## **Étude sur le nouveau rôle de l'élafine, inhibiteur de sérine protéase, dans les troubles concernant le gluten :**

**Objectifs :** L'Elafine, un inhibiteur de sérine protéase endogène, module l'inflammation colique. Les chercheurs ont examiné le rôle de l'Elafine dans la maladie cœliaque (MC) en utilisant des tissus d'intestin grêle humain et en réalisant des essais *in vitro* de désamidation de gliadine. Ils ont ensuite examiné les effets bénéfiques potentiels de l'élafine dans un modèle de souris sensibles au gluten.

**Méthode :** L'expression épithéliale de l'élafine est déterminée par immunofluorescence, au niveau de l'intestin des patients ayant une maladie cœliaque active, maladie cœliaque traitée, ou de témoins sans maladie cœliaque. Ensuite, l'interaction de l'Elafine avec la transglutaminase-2 (TG-2) est analysée *in vitro* sur des échantillons de tissus humains. De plus, le 33-mer peptide, un long peptide immunogène de la gliadine, est incubé avec la TG-2 et l'Elafine à différentes concentrations. Le degré de désamidation du peptide 33-mer est analysé par la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse. Enfin, *in vivo*, l'Elafine est délivrée au niveau de l'intestin de souris sensibles au gluten en utilisant un vecteur recombinant porté par le probiotique *Lactococcus lactis*. La fonction de barrière de l'intestin, l'inflammation, l'activité protéolytique et l'expression du *zonula occludens-1* (ZO-1) sont alors examinées.

**Résultats :** L'expression de l'Elafine au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle est plus basse chez les patients avec une MC active en comparaison avec les patients témoins. *In vitro*, l'Elafine ralentit significativement la cinétique de la désamidation du peptide 33-mer en sa forme la plus immunogène. Enfin, le traitement des souris sensibles au gluten avec l'Elafine délivrée par le *Lactococcus Lactis* normalise l'inflammation, diminue la perméabilité et conduit au maintien de l'expression du *zonula occludens-1* (ZO-1).

Cette stratégie, qui a fait l'objet d'un **dépôt de brevet en mai 2013**, ouvre des perspectives inégalées dans le traitement de la maladie cœliaque et de l'intolérance au gluten en général. La prochaine étape consistera à préciser le mécanisme des effets positifs de l'élafine dans la maladie cœliaque et à identifier des bactéries capables de produire naturellement des protéines aux propriétés anti-inflammatoires similaires à celles de l'élafine.

### III-3-2- Bloqueurs de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8

Un autre moyen potentiel pour empêcher la réponse immunitaire adaptative qui se produit dans la maladie cœliaque est l'utilisation de composés bloquant HLA pour empêcher la présentation de peptide de gliadine par des cellules présentatrices d'antigène. Comme une prédisposition pour la maladie cœliaque est attribuable à HLA-DQ2 et HLA-DQ8, des bloqueurs pour les deux haplotypes doivent être développés (**Figure 23**). Actuellement, les efforts sont portés sur la conception de molécules ciblant principalement HLA-DQ2, l'haplotype le plus fréquent, notamment des analogues de peptides d'une variété spécifique de gluten [166, 167, 168, 169]. Cependant, avant de poursuivre cette phase fondamentale par des études cliniques avec ces composés, les chercheurs ont besoin d'écarter la possibilité que ces bloqueurs puissent interférer avec d'autres réponses dépendant de l'HLA de classe 2, qui a un rôle capital par ailleurs dans l'immunosurveillance.

### III-3-3- Anticytokines et suppression des lymphocytes T

Comme la maladie cœliaque est caractérisée par un fort degré d'activation des lymphocytes T, y compris une importante sécrétion de cytokines, des thérapies qui amplifient les cytokines régulatrices, qui inhibent les cellules inflammatoires ou qui bloquent directement certaines cytokines pro-inflammatoires ont également été suggérées pour le traitement de la maladie cœliaque (**Figure 23**). Fait intéressant, ces approches ont déjà été testées dans d'autres maladies auto-immunes graves, y compris la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les maladies inflammatoires de l'intestin [170].

Cependant, certains médicaments de cette catégorie ont pu montrer leur efficacité et d'autres n'ont pas pu la prouver dans le contexte de la maladie cœliaque. De plus des événements indésirables ont limité leur utilisation à grande échelle.

**IL-10** est une cytokine immunorégulatrice dans le tissu intestinal qui supprime l'activation des lymphocytes T induite par la gliadine [171]. Cependant, dans une étude clinique pilote menée chez des patients avec la maladie cœliaque qui n'ont pas répondu à un régime sans gluten, **la cytokine n'était pas efficace** dans la gestion de cette condition [172], remettant ainsi en question son activité comme futur traitement de la maladie cœliaque.

Une autre approche dans le traitement de la maladie cœliaque ciblant la réponse immunitaire des lymphocytes T à médiation induite par le gluten pourrait se trouver dans les thérapies à base d'anticorps monoclonaux. **Les thérapies anti-TNF** (tels que l'infliximab, adalimumab et le certolizumab) et **les thérapies anti-IFN- $\gamma$**  (par exemple le fontolizumab) ont été suggérées comme agents biologiques appropriés dans ce contexte [170,173]. Indépendamment du fait que les anticorps monoclonaux anti-TNF sont efficaces et largement utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) [174], l'infliximab est le seul médicament ayant été étudié chez des patients atteints de la maladie cœliaque jusqu'à présent. L'Infliximab a été testé chez un petit nombre de patients atteints de maladie cœliaque avec complications, **sans beaucoup de succès** [173,175]. Malgré quelques rapports prometteurs, des essais cliniques contrôlés à grande échelle sont nécessaires. Seul un nombre limité d'études a testé l'efficacité générale de l'utilisation d'anticorps anti-IFN- $\gamma$  ; par exemple, dans la maladie de Crohn, le fontolizumab n'a pas réussi à montrer une efficacité clinique [176]. Jusqu'à présent, aucune donnée n'a été publiée et **aucun essai clinique** en cours n'a été enregistré au sujet de l'utilisation de fontolizumab chez les patients atteints de la maladie cœliaque.

Une autre variante de ces thérapies consiste en la suppression des lymphocytes T spécifiques de gluten activé, pouvant être réalisée par **des anticorps ciblant la molécule CD3**, qui est un co-récepteur pour le récepteur des lymphocytes T (TCR). Comme indiqué précédemment, les lymphocytes T effecteurs ont un rôle important dans la pathogenèse de la maladie cœliaque et donc leur élimination par la thérapie anti-CD3 pourrait s'avérer efficace comme traitement indépendant de l'alimentation. Il a été fait l'hypothèse que la thérapie anti-CD3 pourrait promouvoir la tolérance orale en induisant l'action des lymphocytes T régulateurs [177] et donc que cette approche pourrait s'avérer bénéfique dans la maladie cœliaque. Cependant, il a été rapporté que des lymphocytes T effecteurs provenant de patients atteints de maladie cœliaque active deviendraient résistants à l'effet inhibiteur des cellules T régulatrices, remettant en question ce mode de thérapie [178].

### III-3-4- Blocage des lymphocytes B et de la production d'auto-anticorps

Les lymphocytes B peuvent être, eux aussi, une cible de médicament dans la maladie cœliaque [170]. L'épuisement des lymphocytes B sélectionnés par les LT via un traitement **anti-CD20** a été utilisé avec succès pour traiter les troubles auto-immuns tels que la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaque [179,180]. L'approche utilisant les anticorps anti-CD20 pourrait donc être utile dans la maladie cœliaque.

De plus, les auto-anticorps spécifiques de la maladie pourraient aussi être impliqués dans la pathogenèse de la maladie [181]. Une étude publiée en 2012 a identifié les auto-anticorps de la transglutaminase tissulaire intestinale qui pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique [182].

### III-3-5- Antagoniste du CCR9

Lors de l'activation par un antigène en présence de molécules de co-stimulation, les cellules immunitaires sont soumises à des changements spécifiques dans leur microenvironnement et, éventuellement, s'accumulent dans les sites effecteurs.

Il existe au niveau des lésions intestinales des patients atteints de la maladie cœliaque une prolifération anormale de cellules immunitaires particulières appelées CCR9+ [183]. Il s'agit en fait de lymphocytes T possédant à leur surface une protéine CCR9. Dans la maladie cœliaque, les cellules de la muqueuse intestinale lésée, expriment de façon accrue une substance dénommée chemokine MADCAM1 qui pourrait jouer un rôle dans le recrutement même de ces lymphocytes. Les chercheurs pensent en effet que la présence augmentée de ces lymphocytes serait due à une interaction directe entre CCR9 et MADCAM1 [184].

Ensemble, ces données suggèrent que la localisation de ces lymphocytes dans l'intestin grêle peut être **une cible appropriée de médicament** dans la maladie cœliaque, de manière similaire aux MICI [185]. Un **essai clinique de phase II** avec **un antagoniste de CCR9 a été achevé**, mais les résultats n'ont pas encore été publiés [186].

### III-3-6- La vaccination peptidique

Comme indiqué précédemment, la plupart des approches visant à la mise au point de nouvelles options thérapeutiques pour la maladie cœliaque sont basées sur l'inhibition d'un évènement néfaste ou d'une succession d'évènements délétères spécifiques à la pathogenèse de cette maladie. Néanmoins, d'autres stratégies thérapeutiques ont été testées, comme l'induction de la tolérance par la vaccination [187]. L'identification des principaux épitopes de gluten reconnus par les lymphocytes T a permis que l'approche par la vaccination soit possible. Un vaccin est déjà **en essais clinique de phase I**, où la sécurité et la tolérance de ce vaccin peptidique seront testées : il s'agit du **Nexvax2®** (ClinicalTrials.gov 2011 [188]). Les stratégies de prévention par la vaccination pourraient être encore plus attrayantes que les traitements potentiels précédents, s'ils s'avèrent sûrs et efficaces dans le cadre de la maladie cœliaque.

### III-4- Conclusions

Les traitements alternatifs de la maladie cœliaque sont en cours de développement. Plusieurs approches thérapeutiques sont étudiées, cela va des enzymes dégradant le gluten dans la lumière intestinale à un blocage du transport des peptides de gluten à travers l'épithélium, en passant par un blocage des cellules immunitaires. En outre, des efforts thérapeutiques ont également été faits vis-à-vis de la maladie cœliaque par la vaccination, un des traitements les moins contraignants, permettant un meilleur confort de vie pour les malades. Des traitements modulateurs de l'immunité seraient aussi de grande utilité pour les malades cœliaques réfractaires au régime sans gluten. Une partie des nouveaux traitements a fait l'objet d'essais cliniques, mais avant leur commercialisation, des tests cliniques en phase III sont à réaliser. En effet, il est important de comparer les bénéfices par rapport aux risques de ces nouvelles molécules.

Le remède miracle pour les malades cœliaques est très attendu : tous rêvent de la pilule « magique » qui leur permettrait de manger du gluten, mais le développement d'un nouveau médicament aussi sûr et efficace que le régime sans gluten n'en est encore qu'à ses balbutiements. En effet, les malades veulent aussi être convaincus que leur futur traitement n'endommagera pas leur muqueuse intestinale, et pour cela, il va falloir encore attendre, car de nombreux essais cliniques doivent encore être réalisés sur un plus grand nombre de personnes. En attendant, les intolérants au gluten devront encore se contenter du traitement diététique conventionnel.

## **4<sup>ème</sup> PARTIE : ETUDE DE CAS ET DISCUSSION**

La maladie cœliaque est une maladie finalement peu connue du grand public même si certains la connaissent mieux sous l'appellation « intolérance au gluten ». L'idée de ce sujet de thèse m'est venue grâce à une copine, Mariane qui elle-même est intolérante au gluten. Je vous fais part de son histoire et des difficultés quotidiennes qu'elle rencontre.

## **Difficulté du régime sans gluten par une patiente active**

### **-Histoire de Mariane :**

- Age de diagnostic de l'intolérance au gluten : 16 ans.
- Date du diagnostic : 10 juillet 2010.
- Diagnostiquée au retour d'un voyage scolaire en Espagne
- Symptômes : nausées, vomissements, ballonnements, diarrhées
- Diagnostiquée par un généraliste puis confirmé par un gastro-entérologue
- La prise de sang avec le dosage des Anticorps Anti-transglutaminase a révélé une intolérance au gluten.
- La biopsie effectuée pour confirmer l'intolérance au gluten s'est révélée positive.

### **-Difficulté pour cette jeune fille d'accepter cette intolérance au gluten :**

Mariane n'aime pas trop parler de ses problèmes de santé, et déteste employer le mot « maladie » pour qualifier son intolérance au gluten. Cependant, elle a rencontré de nombreuses difficultés qui l'ont « handicapée » dans son train de vie.

Tout d'abord, le fait d'être privée de manger du pain au blé ou aux céréales a été très dur pour elle. Ensuite, par rapport aux pizzas, fast-food, hamburger, elle se sentait obligé de refuser les sorties entre copains, car c'était vraiment « rabaissant » pour elle.

Au restaurant, elle est obligé de préciser aux cuisiniers qu'elle est intolérante au gluten (exemple : éviter les frites surgelées, pouvant contenir des traces de gluten, et demander de préférence des frites maison, pour les salades de chèvre chaud, il faut qu'elle demande de ne pas mettre du pain...).

En ce qui concerne la cantine du lycée, et le restaurant universitaire, elle n'a ressenti aucun effort d'adaptation de leur part. Elle devait amener son repas, à chaque fois. En collectivité, c'est surtout le regard des autres qui la gênait le plus. Elle se sentait méprisée par rapport à son intolérance au gluten.

Ses parents et sa sœur l'ont soutenue. Sa maman qui est infirmière et qui aime cuisiner, a commencé à feuilleter des recettes sans gluten. Elle lui confectionne du pain sans gluten tous les jours. Jusqu'à ses 18 ans, elle prenait son repas à la cantine du lycée, puis maintenant qu'elle est étudiante à Rodez, c'est Marianne qui fait ses courses et qui se prépare à manger. « De plus en plus d'industries agro-alimentaires se sont mis à fabriquer des produits sans gluten, que ce soit pour les grandes surfaces ou les petits magasins bio, je n'ai pas de mal à trouver ce que je veux... » dixit Marianne.

Malgré tous ces efforts, elle a des moments d'inquiétude, « de ras le bol », où elle ne veut plus entendre parler de cette intolérance, elle aimerait pouvoir manger ce qu'elle veut. Ses parents ont essayé de l'aider en allant consulter de nouveau un gastro-entérologue. Celui-ci lui a réexpliqué cette pathologie, et il l'a sensibilisée sur les principales complications que Marianne peut encourir si elle ne suit pas son régime alimentaire avec rigueur. Les patients intolérants au gluten rencontrent de nombreuses difficultés, et leur vie quotidienne leur demande un peu plus de contraintes à respecter.

Marianne a adhéré à l'association française des intolérants au gluten (l'AFDIAG). Elle a même participé à un stage éducatif de jeunes, pendant une semaine, organisé par l'association. Au cours de ce séjour, elle a fait la connaissance d'autres jeunes présentant aussi une intolérance au gluten. Ce projet pédagogique lui a permis de mieux prendre conscience de ce régime diététique et de savoir qu'elle n'est pas la seule à avoir cette intolérance.

Cette année, elle est partie au CANADA pour poursuivre ses études, et apparemment, tout s'est très bien déroulé. Elle s'est même rendue compte que contrairement à la France, les produits sans gluten étaient beaucoup plus présents dans tous les types de commerce alimentaire.

Du point de vue de la prise en charge de son intolérance, elle fait des visites annuelles chez un gastro-entérologue ainsi que des contrôles sérologiques et biologiques réguliers, et aucune complication n'a été détectée. En effet, elle suit son régime sans gluten avec assiduité, et son intolérance au gluten est bien stabilisée.

## CONCLUSION

Connue depuis l'Antiquité, la maladie cœliaque toucherait aujourd'hui entre 0,5 et 1% de la population occidentale (entre 300.000 et 600.000 personnes en France), selon les estimations.

La maladie peut se déclencher à n'importe quel moment de la vie et se manifester par des symptômes très divers : diarrhées chroniques, perte de poids, vomissements, fatigue, problèmes articulaires, atteintes neurologiques...

Les différentes recherches scientifiques sur un éventuel traitement pour les intolérants au gluten sont encourageantes. De nombreuses molécules sont en cours d'études et de développement et arriveront certainement dans quelques années sur le marché pharmaceutique... En attendant, les intolérants au gluten devront se contenter du régime sans gluten, qui est aujourd'hui le traitement le plus fiable et efficace pour eux.

Les principaux rôles du pharmacien d'officine sont d'orienter ces intolérants au gluten vers des associations de malades et d'encourager le suivi du régime sans gluten. En effet, toutes les études actuelles montrent que le régime sans gluten permet de diminuer le risque néoplasique lié à la MC. En l'absence aujourd'hui d'autres formes de traitement, il faut éduquer parfaitement les malades et les convaincre de l'utilité du régime.

Certaines polémiques sur ce régime interpellent cependant les professionnels de santé... En effet, nous devons alerter les patients que le régime sans gluten est destiné seulement aux personnes ayant une intolérance au gluten, préalablement diagnostiquée par un médecin spécialiste. L'une des causes de cette polémique est le fait que le joueur de tennis Serbe Novak Djokovic, ayant adopté un régime sans gluten, est devenu Numéro 1 mondial, en gagnant notamment Wimbledon, le 4 juillet 2011. Le régime sans gluten, suivi par ce grand sportif, a alors donné envie à d'autres personnalités du showbiz mais aussi à d'autres joueurs de tennis d'adopter ce régime pour, soit disant, perdre du poids, améliorer leurs performances ou leur état de santé... Cette vogue grandissante du « sans gluten » agace les professionnels de santé et les patients atteints d'une « véritable » intolérance. « Il n'existe aucune explication rationnelle, ni aucun bénéfice démontré chez des gens qui ne se plaignent de rien », résume le Pr Christophe Cellier, gastro-entérologue à l'Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP).

La situation est en revanche très différente pour les personnes qui souffrent de la maladie cœliaque, qui détruit l'intestin grêle en entraînant des carences et une dénutrition, et qui dans certains cas exceptionnels peut évoluer vers un lymphome de l'intestin grêle.

La maladie cœliaque peut aujourd'hui être décelée grâce à des tests fiables, mais 80% des personnes qui en souffrent ne sont pas diagnostiquées et ne suivent pas un régime sans gluten qui est pourtant le seul traitement de leur maladie existant à ce jour. Mais, à côté de ces malades non diagnostiqués, un nombre croissant de personnes affirment aller mieux lorsqu'elles suivent un régime sans gluten. Estampillées « hypersensibles » au gluten, elles interpellent les chercheurs qui, jusqu'à présent, ont été incapables de prouver scientifiquement l'existence de cette « sensibilité ». Pour la plupart, il s'agirait d'un simple phénomène de mode tandis que quelques-uns estiment qu'un mécanisme différent du gluten pourrait être impliqué. Les tests sanguins, qui permettent de détecter la présence d'anticorps caractéristiques de l'intolérance au gluten, sont en revanche systématiquement négatifs chez eux. Ce phénomène de « mode » entraîne une explosion des ventes de produits « gluten-free ». Ainsi, le nombre de personnes qui se disent sensibles au gluten ne cesse d'augmenter (jusqu'à 10% des Américains, selon un sondage), parallèlement à l'explosion des ventes de produits « gluten-free » dans les pays occidentaux ces dernières années. Rien qu'en France, les ventes de ces produits en grande surface sont en pleine croissance : +29% en 2012, +32% en 2013 et +42% en 2014, selon la société d'études de marché Iri France.

Mais la vogue du sans gluten ne facilite pas la tâche des médecins appelés à diagnostiquer la maladie cœliaque, ni la vie des malades. "Enlever le gluten de son alimentation sans avoir consulté, c'est compromettre la possibilité de faire le test diagnostique de la maladie cœliaque", souligne le collège des médecins du Québec. Pour Catherine Remilleux-Rest, la vice-présidente de l'association française des intolérants au gluten (Afdiag), la fièvre anti-gluten est en train de "banaliser" la maladie cœliaque. "Le régime sans gluten est souvent assimilé à un régime d'agrément et pas toujours pris au sérieux", explique-t-elle. Elle mentionne aussi le cas d'aliments présentés comme sans gluten dans certains restaurants alors qu'ils sont en réalité "contaminés" et donc strictement interdits aux malades cœliaques, astreints à suivre un régime très contraignant à vie. Elle regrette également que certains médecins généralistes proposent à leurs patients de faire un régime avant le test sanguin, "ce qui ne facilite pas le tri entre malades et non malades".

La bonne nouvelle, relativement rassurante, c'est que le régime sans gluten serait globalement sans danger. Toutefois, il ne faut pas l'associer à un autre régime et celui-ci doit s'accompagner d'une alimentation variée et équilibrée.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dossier de presse A.F.D.I.A.G. Association française des intolérants au gluten. [www.afgiag.fr](http://www.afgiag.fr) (2014).
- [2] L. CHARBONNIER, J. JOS, J. F. MOUGENOT, J. MOSS\_E, Claude DEMARTEAU, et al. Toxicité comparée de différentes céréales pour les sujets intolérants au gluten. *Reproduction Nutrition Développement*, 20 (4B), pp.1369-1377 (1980).
- [3] Real A, Comino I, de Lorenzo L, Merchán F, Gil-Humanes J, Giménez MJ, López-Casado MÁ, Torres MI, Cebolla Á, Sousa C, Barro F, Pistón. Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease. *PLoS One*; 7(12):e48365 (2012).
- [4] Frank Thies, Lindsey F. Masson, Paolo Boffetta, and Penny Kris-Etherton Oats and bowel disease: a systematic literature review *British Journal of Nutrition*;112 Suppl 2:S31-43 (2014).
- [5] Richman E, The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease. *Proc Nutr Soc*. 71(4):534-7(2012).
- [6] Dietrich O, Heun M ,Notroff J, Schmidt K, Zarnkow M. The role of cult and feasting in the emergence of Neolithic communities : new evidence from Gobekli Tepe, south-eastern Turkey. *Antiquity*;86 :674-695 (2012).
- [7] Heun M, Schäfer-Pregl R, Klawan D, et al. Site of Einkorn wheat domestication identified by DNA fingerprinting. *Science*; 278 :1312-1314 (1997).
- [8] Gasbarrini G, Miele L, Corazza GR, Gasbarrini A. When was celiac disease born? The Italian case from the archeologic site of Cosa. *J Clin Gastroenterol*; 44 :502-503 (2010).
- [9] Gee SJ. On the coeliac affection. *St Bartholomews Hosp Rep*;24 :17-20 (1988).
- [10] Hass SV. The value of the banana in the treatment of celiac disease. *Am J Dig Child*;28:421-437 (1924).
- [11] Freeman HJ. Non dietary forms of treatment for adult celiac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*;4 :108-112 (2013).
- [12] Hugh J. Freeman Celiac disease : a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms *Gut and Liver*, (9) :28-17 (January 2015).
- [13] Herbert Tilg, Robert Koch, Alexander R. Moschen. Proinflammatory Wheat attacks on the intestine: Alpha-Amylase Trypsin Inhibitors as new players. *Gastroenterology*:144(7):1561-1563 (2013).

- [14] Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*; 128:S57-S67 (2005).
- [15] Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology*; 128: S47-S51 (2005).
- [16] Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*; 26:1217-25 (2007).
- [17] Vader W, Stepniak D, Kooy Y, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell T responses. *Proc Natl Acad Sci USA*;100:12390-12395 (2003).
- [18] Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*025DQ2) heterodimer : results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*; 64:469-477 (2003).
- [19] Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 7:966-971 (2009).
- [20] 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).
- [21] Hovhannisyan Z, Weiss A, Martin A, et al. The role of HLA-DQ8 beta57 polymorphism in the anti-gluten T-cell response in coeliac disease. *Nature*; 456:534–538 (2008).
- [22] Molberg O, Kett K, Scott H, Thorsby E, Sollid LM, Lundin KE. Gliadin specific, HLA DQ2- restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. *Scand J Immunol*; 46:103–109 (1997).
- [23] Heyman M, Abed J, Lebreton C, Cerf-Bensussan N. Intestinal permeability in coeliac disease :insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut* 61(9);1355-64 (2011).
- [24] Murphy SF, Kwon JH, Boone DL. Novel players in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep*; 14 :146-152 (2012).
- [25] Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, Hammarstrom S, Hernell O, Hammarstrom ML., Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*; 99:984-904 (2004).
- [26] Nistal E, Caminero A, Herran AR, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: Effect of age, gluten diet, and disease. *Inflammatory Bowel Disease*; 18(4):649-56 (2011).
- [27] Kalliomaki M, Satokari R, Lahteenoja H, et al. Expression of Microbiota, Toll-Like Receptors And Theirs Regulators In The Small Intestinal Mucosa In Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54(6);727-32 (2011).

- [28] 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).
- [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] De palma G, Cinova J, Stepankova R, Tuckova L, Sanz Y. Pivotal Advance :Bifidobacteria and Gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the proinflammatory milieu of celiac disease. *J Leukoc Biol*;87 :765-778 (2010).
- [31] D'Arienzo R, Mauano F, Lavermicocca P, Ricca E, Rossi M. Modulation of the immune response by probiotic strains in a mouse model of gluten sensitivity. *Cytokine*. 48/254-259 (2009).
- [32] Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *Gut*; 28 :995-1001 (1987).
- [33] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood : a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*; 101 :2333-2340 (2006).
- [34] Zaoni G, Navone R, Lunardi C, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med*; 3e358 (2006).
- [35] Decker E, Engelmann G, Findeisen A, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*; 125:e1433-40 (2012).
- [36] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*;107:11971-11975 (2010).
- [37] Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, et al. Epidemic of celiac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*; 89 :165-171 (2000).
- [38] 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).
- [39] Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of celiac disease : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*; 91 :39-43 (2006).
- [40] Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med*; 18:441–445 (2012).

- [41] Caja S, Myrsky E, Korponay-Szabo IR, et al. Inhibition of transglutaminase 2 enzymatic activity ameliorates the anti-angiogenic effects of coeliac disease autoantibodies. *Scand J Gastroenterol*; 45:421–427 (2010).
- [42] Myrsky E, Kaukinen K, Syrjanen M, Korponay-Szabo IR, Maki M, Lindfors K. Coeliac diseasespecific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. *Clin Exp Immunol*; 152:111–119 (2008).
- [43] DePaolo RW, Abadie V, Tang F, et al. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. *Nature*; 471:220–224 (2011).
- [44] Lundin KE, Gjertsen HA, Scott H, Sollid LM, Thorsby E. Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. *Hum Immunol*; 41:24–27 (1994).
- [45] Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PHR. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*;119:355.e9-14 (2006).
- [46] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 54:136-60 (2012).
- [47] Mention, J. J. et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 125, 730–745 (2003).
- [48] Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ? Haute Autorité de Santé (2008).
- [49] Bao F, Bhagat G. Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; 22:679-94 (2012).
- [50] Scoazec JY, Epithéliums digestifs: aspects cellulaires et moléculaires dans la reference: Cadiot G., Galmiche JP., Matuchansky C., Mignon M., *Gastro-entérologie*, Ellipses Edition Marketing (2005).
- [51] Marsh MN, Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 102:330-354 (1992).
- [52] Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D, Visakorpi J. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of Working group of European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*;65:909-11 (1990).
- [53] Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*; 25:319-24 (2010).
- [54] 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).

- [55] Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PHR. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*;119:355.e9-14 (2006).
- [56] Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al. Groupe d'Étude et de Recherche Sur la Maladie Coeliaque. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 6:753-8 (2008).
- [57] Gao Y, Kritinsson SY, Goldin LR, Björkholm M, Caporeso NE, Landgren O. Increased risk of non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology*; 136(1):91-8 (2009).
- [58] Lohi S, Maki M, Montonen J, Knekt P, Pukkala E, Reunanen A, et al. Malignancies in cases with screening-identified evidence of celiac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut*; 58:643-7 (2009).
- [59] Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C. Maladie cœliaque: prise en charge initiale et suivi. *Hépatogastro*; 13 :369-377 (2006).
- [60] Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1; 27(11):1044-52 (2008).
- [61] Matuchansky C., Vahedi K., Morin M.C., Bonthnik Y. Régime sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte *Gastroenterol. Clin Biol* ; 23 :B115-B123 (1999).
- [62] [www.maladiecoeliaque.com](http://www.maladiecoeliaque.com), site du GERM (Groupe d'Etude et de Recherche sur la Maladie Cœliaque).
- [63] [www.afdiag.org](http://www.afdiag.org): site de l'Association Française Des Intolérants Au Gluten.
- [64] Ludvigsson J., Leffler D., Bai J., Biagi F., Fasano A., Green P., et al, The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut*; 62:43-52 (2013).
- [65] Feeman HJ, Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease, *world journal of gastroenterology* 14;(6): 828-30 (2008).
- [66] Alfsen GC, Beisker K, Bell H, Marton PF, Low-grade intestinal of intraepithelial T lymphocytes with concomitant enteropathy-associated T cell lymphoma: case report suggesting a possible histogenetic relationship. *Hum Pathol*; 20(9):909-13 (1989).
- [67] Van Wanrooij RL, Müller DM, Neefjes-Borst EA, Mefjer J, Kouldstar LG, Heleman DA, Bontkes HJ, von Blomberg BM, Bouma G, Mulder CJ, Optimal strategies to identify aberrant intra-epithelial lymphocytes in refractory celiac disease. *J Clin Immunol* ; 34(7):828-35 (2014).
- [68] Daum S, Cellier C, Mulder CJ, Refractory celiac disease. Best practice and research *Clin Gastroenterol*; 19(3):413-24 (2005).
- [69] Verbeek WH, von Blomberg BM, Coupe VM, Daum S, Mulder CJ, Schreurs MW, Aberrant T-lymphocytes in refractory celiac disease are not strictly confined to a small

- intestinal intraepithelial localization. *Cytometry B Clin Cytom*; 76(6):367-74 (2009).
- [70] Vivas Alegre Sn Ruiz de Morales JM. Refractory celiac disease. *Gastro-enterologia y hepatologia*; 31(5):310-6 (2008).
- [71] Malamut G., Afchain P., Verkarre V., Lecomte T., Amiot A., Damotte D., et al. Présentation and long term follow up of refractory celiac disease : comparison of type I with II. *Gastroenterology*; 136:81-90 (2009).
- [72] Tack G., Verbeek W., Al-Toma A., Kuik D., Schreurs M., Visser O., et al. Evaluation of cladribine treatment in refractory celiac disease type II. *World J Gastroenterol*; 17 :506-513 (2011).
- [73] Tack G., Wondergem M., Al Toma A., Verbeek M., Schittel A., Machado M., et Al. Auto-SCT in refractory celiac disease type II patients unresponsive to cladribine therapy. *Bone Marrow Transplant*; 46:840-846 (2011).
- [74] Malamut G., El Machhour R., Montcuquet N., Martin-Lannere S., Dussanter-Fourt I., Verkarre V., et al. IL-15 triggers an anti-apoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest*; 120:2131-2143 (2010).
- [75] Sandborn W., Ghosh S., Panes J., Vranic I., Su C., Roussell S., et al. Tofacitinib, an oral Janus Kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* ; 367:616-624 (2012).
- [76] Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A, et al. Undiagnosed celiac disease in childhood. *Gastroenterol Clin Biol*; 6:616-23 (2002).
- [77] Cavallaro R, Iovino P, Castigliones F, et al. Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated celiac disease. *Eur J Gastro-enterol Hepatol*;16:219-23 (2004).
- [78] Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *Am J Gastroenterol* ; 94:391-7 (1999).
- [79] Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, et al. Osteoporosis in a north American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol*; 96:112-9 (2001).
- [80] Luggvisson JF, Michaelsson K, Ekbom A, et al. Celiac disease and the risk of fractures-a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* ; 25:273-85 (2007).
- [81] Scott EM, Gaywood I, Scott BB, British Society of Gastroenterology, Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* ; 46(Supl 1):i1-8 (2000).
- [82] Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients ; a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*; 95:183-9 (2000).
- [83] Eliakim R, Sheres DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* ; 51:3-7 (2001).

- [84] Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis : role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 3:574-80 (2005).
- [85] Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, et al. Screening for adult celiac disease which serological marker(s) to use? *J Intern Med*; 250:241-8 (2001).
- [86] Wills AJ, Unsworth DJ. The neurology of gluten sensitivity: separating the wheat from the chaff. *Curr Opin Neurol* ;15:519-23 (2002).
- [87] Małgorzata Urban-Kowalczyk, Janusz Ćemigielski, and Agnieszka Gmitrowicz Neuropsychiatric symptoms and celiac disease. *Neuropsychiatric Dis Treat*; 10: 1961–1964 (2014).
- [88] Sjoberg K, Wassmuth R, Reichstetter S. et al. Gliadin antibodies in adult insulin-dependent diabetes-autoimmune and immunogenetic correlates. *Autoimmunity*; 32:217-28 (2000).
- [89] Elfström L, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: association between celiac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*; 40(10):1123-32 (2014).
- [90] Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease; protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 6:753-8 (2008).
- [91] Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, et al Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 6:35-40 (2008).
- [92] O'Toole A, Coss A, Holleran G, Keegan D, Doherty G, Sheahan K, Mulcahy H, O'Donoghue D. Microscopic colitis: clinical characteristics, treatment and outcomes in an Irish population. *Int J Colorectal Dis*; 29(7): 799-803 (2014).
- [93] Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*; 122:881-8 (2002).
- [94] Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, et al. Hepatic lesions in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol*; 25:656-62 (1990).
- [95] Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology*; 46:1650-8 (2007).
- [96] Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac *Clin Rev Allergy Immunol*; 36:62-70 (2009).
- [97] Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*; 23:1428-35 (2012).
- [98] Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al Malignancy in celiac disease-effect of a gluten-free diet. *Gut*; 30:333-8 (1989).

- [99] Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, et al Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*; 54:54-9 (2005).
- [100] Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*; 128:S79-86 (2005).
- [101] Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJM*.96/345-53 (2003).
- [102] Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*; 358:356-61 (2001).
- [103] Latorre, M. & Green, P. H. The role of corticosteroids in celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 57, 3039–3041 (2012).
- [104] Dewar, D. H. et al. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J. Gastroenterol.* 18, 1348–1356 (2012).
- [105] Spaenij-Dekking, L. et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology* 129, 797–806 (2005).
- [106] Di Cagno, R. et al. Sourdough bread made from wheat and nontoxic flours and started with selected lactobacilli is tolerated in celiac sprue patients. *Appl. Environ. Microbiol.* 70, 1088–1096 (2004).
- [107] Greco, L. et al. Safety for patients with celiac disease of baked goods made of wheat flour hydrolyzed during food processing. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 24–29 (2011).
- [108] Di Cagno, R. et al. Gluten-free sourdough wheat baked goods appear safe for young celiac patients: a pilot study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 51, 777–783 (2010).
- [109] Stoven, S., Murray, J. A. & Marietta, E. Celiac disease: advances in treatment via gluten modification. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 859–862 (2012).
- [110] Gass, J. & Khosla, C. Prolyl endopeptidases. *Cell. Mol. Life Sci.* 64, 345–355 (2007).
- [111] Garcia-Horsman, J. A. et al. Deficient activity of mammalian prolyl oligopeptidase on the immunoactive peptide digestion in coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 42, 562–571 (2007).
- [112] Mitea, C. et al. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut* 57, 25–32 (2008).
- [113] Shan, L., Marti, T., Sollid, L. M., Gray, G. M. & Khosla, C. Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: implications for coeliac sprue. *Biochem. J.* 383, 311–318 (2004).
- [114] Edens, L. et al. Extracellular prolyl endoprotease from *Aspergillus niger* and its use in the debittering of protein hydrolysates. *J. Agric. Food Chem.* 53, 7950–7957 (2005).

- [115] Marti, T. et al. Prolyl endopeptidase-mediated destruction of T cell epitopes in whole gluten: chemical and immunological characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312, 19–26 (2005).
- [116] Stepniak, D. et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 291, G621–G629 (2006).
- [117] Pyle, G. G. et al. Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 687–694 (2005).
- [118] Bethune, M. T., Strop, P., Tang, Y., Sollid, L. M. & Khosla, C. Heterologous expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a self-activating barley cysteine endoprotease. *Chem. Biol.* 13, 637–647 (2006).
- [119] Gass, J., Vora, H., Bethune, M. T., Gray, G. M. & Khosla, C. Effect of barley endoprotease EP-B2 on gluten digestion in the intact rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 318, 1178–1186 (2006).
- [120] Bethune, M. T. et al. A non-human primate model for gluten sensitivity. *PLoS ONE* 3, e1614 (2008).
- [121] Siegel, M. et al. Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue. *Chem. Biol.* 13, 649–658 (2006).
- [122] Gass, J., Bethune, M. T., Siegel, M., Spencer, A. & Khosla, C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 133, 472–480 (2007).
- [123] Siegel, M. et al. Safety, tolerability, and activity of ALV003: results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials. *Dig. Dis. Sci.* 57, 440–450 (2012).
- [124] Tye-Din, J. A. et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin. Immunol.* 134, 289–295 (2010).
- [125] Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, Marcantonio A, Adelman DC, Mäki M, Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*; 146(7): 1649-58 (2014).
- [126] Evaluation of the Efficacy and Safety of ALV003 in Symptomatic in Celiac Disease Patients, [ClinicalTrials.gov NCT01917630](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01917630) (2014).
- [127] Stenman, S. et al. Enzymatic detoxification of gluten by germinating wheat proteases: implications for new treatment of celiac disease. *Ann. Med.* 41, 390–400 (2009).
- [128] Stenman, S. et al. Degradation of coeliac disease-inducing rye secalin by germinating cereal enzymes: diminishing toxic effects in intestinal epithelial cells. *Clin. Exp. Immunol.* 161, 242–249 (2010).

- [129] Ehren J, Moron B, Martin E, Bethune MT, Gray GM, Khosla C, A food-grade enzyme preparation with modest gluten detoxification properties. *PLoS One* 21 ;4(7) :e6313 (2009).
- [130] Study of Enzyme Supplements to treat celiac disease. *ClinicalTrials.gov* NCT00962182 (2009).
- [131] Collado, M. C., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M. & Sanz, Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J. Clin. Pathol.* 62, 264–269 (2009).
- [132] Wacklin, P. et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated to the clinical manifestation of the disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 19, 934–941 (2013).
- [133] Lindfors, K. et al. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin. Exp. Immunol.* 152, 552–558 (2008).
- [134] Laparra, J. M. & Sanz, Y. Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. *J. Cell. Biochem.* 109, 801–807 (2010).
- [135] Laparra, J. M., Olivares, M., Gallina, O. & Sanz, Y. *Bifidobacterium longum* CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. *PLoS One* 7, e30744 (2012).
- [136] Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y, Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr*; 112(1):30-40 (2014).
- [137] Smecuol, E. et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* natrene life start strain super strain in active celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 47, 139–147 (2013).
- [138] De Angelis, M. et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue. *Biochim. Biophys. Acta* 1762, 80–93 (2006).
- [139] Pinier, M. et al. Polymeric binders suppress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium. *Gastroenterology* 136, 288–298 (2009).
- [140] Pinier, M. et al. The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology* 142, 316–325 (2012).
- [141] Justin L. McCarville, Yotam Nisemlat, Heather J. Galipeau, Jennifer Jury, Rinat Tabakman, Ad Cohen, Esmira Naftali, Bela Neiman, Efrat Halffinger, Joseph A. Murray3, Arivarasu N. Anbazhagan, Pradeep K. Dudeja, Alexander Varvak, Jean-Christophe Leroux, Elena F. Verdu BL-7010 Demonstrates Specific Binding to Gliadin and Reduces Gluten-Associated Pathology in a chronic Mouse Model of Gliadin Sensitivity. *PLoS One.* 3 ;9(11) :e109972 (2014).

- [142] Ciccocioppo, R. et al. Altered expression, localization, and phosphorylation of epithelial junctional proteins in celiac disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 125, 502–511 (2006).
- [143] Tripathi, A. et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc. Natl Acad. Sci.* 106, 16799–16804 (2009).
- [144] Lammers, K. M. et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 135, 194–204 e193 (2008).
- [145] Di Pierro, M. et al. Zonula occludens toxin structure-function analysis. Identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. *J. Biol. Chem.* 276, 19160–19165 (2001).
- [146] Clemente, M. G. et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 52, 218–223 (2003).
- [147] Drago, S. et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* 41, 408–419 (2006).
- [148] Paterson, B. M., Lammers, K. M., Arrieta, M. C., Fasano, A. & Meddings, J. B. 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, 757–766 (2007).
- [149] Leffler, D. A. et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 1554–1562 (2012).
- [150] Kelly, C. P. et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 37, 252–262 (2013).
- [151] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov , A Double-blind Placebo-controlled Study to Evaluate Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease Clinical Trials. Gov (2014).
- [152] Rauhavirta, T. et al. Epithelial transport and deamidation of gliadin peptides: a role for coeliac disease patient immunoglobulin A. *Clin. Exp. Immunol.* 164, 127–136 (2011).
- [153] Matysiak-Budnik, T. et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J. Exp. Med.* 205, 143–154 (2008).
- [154] Maiuri, L. et al. IL-15 drives the specific migration of CD94+ and TCR- $\gamma\delta$ + intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac patients. *Am. J. Gastroenterol.* 96, 150–156 (2001).
- [155] Hue, S. et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 21, 367–377 (2004).

- [156] Ohta, N. et al. IL-15-dependent activation-induced cell death-resistant Th1 type CD8  $\alpha\beta$ .NK1.1.T cells for the development of small intestinal inflammation. *J. Immunol.* 169, 460–468 (2002).
- [157] Maiuri, L. et al. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology* 119, 996–1006 (2000).
- [158] Sarra, M. et al. IL-15 positively regulates IL-21 production in celiac disease mucosa. *Mucosal Immunol.* 6, 244–255 (2013).
- [159] Malamut, G. et al. 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, 2131–2143 (2010).
- [160] Villanacci, V. et al. Mucosal tissue transglutaminase expression in celiac disease. *J. Cell. Mol. Med.* 13, 334–340 (2009).
- [161] Klock, C. & Khosla, C. Regulation of the activities of the mammalian transglutaminase family of enzymes. *Protein Sci.* 21, 1781–1791 (2012).
- [162] Dieterich, W. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med.* 3, 797–801 (1997).
- [163] Molberg, O. et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat. Med.* 4, 713–717 (1998).
- [164] Henderson, K. N. et al. A structural and immunological basis for the role of human leukocyte antigen DQ8 in celiac disease. *Immunity* 27, 23–34 (2007).
- [165] 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).
- [166] Xia, J. et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 6565–6573 (2007).
- [167] Kapoerchan, V. V. et al. Design of azidoproline containing gluten peptides to suppress CD4.T-cell responses associated with celiac disease. *Bioorg. Med. Chem.* 16, 2053–2062 (2008).
- [168] Juse, U., van de Wal, Y., Koning, F., Sollid, L. M. & Fleckenstein, B. Design of new high-affinity peptide ligands for human leukocyte antigen-DQ2 using a positional scanning peptide library. *Hum. Immunol.* 71, 475–481 (2010).
- [169] Huan, J. et al. Single-chain recombinant HLA-DQ2.5/peptide molecules block  $\alpha 2$ -gliadin-specific pathogenic CD4+ T-cell proliferation and attenuate production of inflammatory cytokines: a potential therapy for celiac disease. *Mucosal Immunol.* 4, 112–120 (2011).

- [170] Sollid, L. M. & Khosla, C. Novel therapies for coeliac disease. *J. Intern. Med.* 269, 604–613 (2011).
- [171] Salvati, V. M. et al. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut* 54, 46–53 (2005).
- [172] Mulder, C. J., Wahab, P. J., Meijer, J. W. & Metselaar, E. A pilot study of recombinant human interleukin-10 in adults with refractory coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 1183–1188 (2001).
- [173] Gillett, H. R. et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 122, 800–805 (2002).
- [174] Neurath, M. F. & Travis, S. P. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 61, 1619–1635 (2012).
- [175] Costantino, G. et al. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. *Dig. Liver Dis.* 40, 74–77 (2008).
- [176] Reinisch, W. et al. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm. Bowel Dis.* 16, 233–242 (2010).
- [177] Abraham, M. et al. In vitro induction of regulatory T cells by anti-CD3 antibody in humans. *J. Autoimmun.* 30, 21–28 (2008).
- [178] Hmida, N. B. et al. Impaired control of effector T cells by regulatory T cells: a clue to loss of oral tolerance and autoimmunity in celiac disease? *Am. J. Gastroenterol.* 107, 604–611 (2012).
- [179] Edwards, J. C. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 350, 2572–2581 (2004).
- [180] Hauser, S. L. et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 358, 676–688 (2008).
- [181] Lindfors, K., Mäki, M. & Kaukinen, K. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: pathogenetic players in addition to diagnostic tools? *Autoimmun. Rev.* 9, 744–749 (2010).
- [182] Simon-Vecsei, Z. et al. A single conformational transglutaminase 2 epitope contributed by three domains is critical for celiac antibody binding and effects. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 431–436 (2012).
- [183] Wermers, J. D., McNamee, E. N., Wurbel, M. A., Jedlicka, P. & Rivera-Nieves, J. The chemokine receptor CCR9 is required for the T-cell-mediated regulation of chronic ileitis in mice. *Gastroenterology* 140, 1526–1535 (2011).
- [184] Di Sabatino, A. et al. Increased expression of mucosal addressin cell adhesion molecule 1 in the duodenum of patients with active celiac disease is associated with depletion of integrin  $\alpha 4\beta 7$ -positive T cells in blood. *Hum. Pathol.* 40, 699–704 (2009).

- [185] Mora, J. R. Homing imprinting and immunomodulation in the gut: role of dendritic cells and retinoids. *Inflamm. Bowel Dis.* 14, 275–289 (2008).
- [186] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00540657> (2008).
- [187] Tye-Din, J. A. et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci. Transl. Med.* 2, 41ra51 (2010).
- [188] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], Safety Study of Nexvax2 in Subjects With Coeliac Disease (2011).

## ANNEXE 1

### Produits généraux autorisés/interdits dans un régime sans gluten

(Cette liste est insuffisante pour suivre correctement son régime, contactez-nous et adhérez pour obtenir les documents complémentaires)

Type d'aliments	autorisés	vérifier les ingrédients	interdits
<b>Céréales, Graines, Tubercules</b>	Maïs, riz, riz sauvage, riz gluant, soja, sarrasin*, manioc (tapioca), millet, sésame, quinoa, châtaignes, sorgho, arrowroot, igname et leurs dérivés sous forme de farine, féculé, crème, grains, galettes, pop corn, polenta, semoule, flocons et amidon ; Fécule de pomme de terre ; Produits diététiques de substitution.  <i>* non contaminé</i>	Céréales 'petit-déjeuner', Galettes de riz ; Avoine* : Biscuits apéritifs soufflés, Farine et galettes de sarrasin Papier azyne.  <i>*l'avoine est consommable par une majorité de coeliaque mais souvent contaminé en France</i>	Blé (froment, épeautre, kamut®), orge, seigle (triticale), et leurs dérivés sous forme de farine, crème, chapelure, semoule, galettes, flocons, couscous et amidons ; Pâtes, ravioli, gnocchi, boughour, chapelure, Pain azyne ; Pains de toutes sortes, pain d'épices, biscottes, viennoiseries, beignets, crêpes, gaufres, pâtisseries et biscuits salés ou sucrés du commerce.
<b>Produits laitiers</b>	Lait frais, lait frais pasteurisé, stérilisé UHT, concentré, lait en poudre (entier, demi-écrémé, écrémé) Yaourts, fromages blancs, petits suisses nature, Fromages (cuits, fermentés, à pâte molle, à pâte pressée).	Préparations industrielles à base de lait : flans, crèmes, mousses ; Lait aromatisé, laits gélifiés, Yaourts aromatisés ou aux fruits ; Produits laitiers allégés ; Fromages à moisissures et à tartiner.	Yaourts aux céréales, petits suisses aux céréales, fromages frais aux céréales ; Fromages lavés à la bière.
<b>Viandes et volailles</b>	Fraîches, nature, surgelées, conserves, abats nature, Steaks hachés 'pur bœuf' Confits, foie gras au naturel.	Préparations à base de viande hachée cuisinée, plats cuisinés du commerce.	Panées ou en croûte.
<b>Charcuterie / Traiteur</b>	Jambon blanc, cru, bacon, épaule cuite, Jambonneau non pané, poitrine salée, fumée ou non, chair à saucisse nature, mortadelle, fromage de tête, museau de porc, lard, boudin noir ; Saucisses AOC : Strasbourg, Morteau, Francfort, Montbéliard, Saucissons, Andouille, andouillette, rillettes, tripes	Purée, mousse et crème de foie gras, Farce charcutière industrielle, pâtes industriels ; Boudin blanc ; Saucissons cuits, à l'ail, saucisse sèche Salami, chorizo, cervelas.	Jambonneau pané, Tomates farcies industrielles, Pâté en croûte, friands, quiches, bouchées à la reine, galantines, pizzas Quenelles industrielles ; Boudin créole ou antillais ; Ravioli, cannelloni, gnocchi.
<b>Produits de la mer</b>	Poissons frais, salés, fumés, surgelés, crus, en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc ; Crustacés et mollusques frais surgelés ou au naturel, œufs de poissons.	Poissons, mollusques et crustacés du traiteur, en conserve ou surgelés ; Beurre de poisson et de crustacés, Soupe de poissons, surimis.	Poissons farinés ou panés, cuisinés industriellement ou façon traiteur, Quenelles industrielles, Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer.
<b>Œufs</b>	Tous.		
<b>Matières grasses</b>	Beurres doux et demi-sel ; Crème fraîche, 'Végétaline®', huiles, saindoux, graisse d'ois, suif	Beurres allégés et spécialités laitières à tartiner allégées ; Margarine.	Huile de germe de blé ( <i>données non trouvées</i> ).
<b>Légumes</b>	Frais, secs, surgelés au naturel, conserves au naturel, Pommes de terre fraîches, sous vide, en flocons : Patate douce, igname.	Conserves du traiteur, potages en sachets ou en boîte ; Chips nature ou aromatisées : pommes 'duchesse' ou 'noisettes' frites précuites.	Pommes 'dauphine'.
<b>Fruits</b>	Frais, surgelés au naturel, secs, au sirop, en conserve, au naturel, en compote, confits en vrac, en extraits ou essences, figes séchées au soleil, Compotes, confitures et gelées, Marrons, châtaignes, oléagineux (noix, noisettes, amandes...) Pâtes de fruits « maison ».	Oléagineux grillés à sec ; Fruits confits et marrons glacés, Pâtes de fruits du commerce.	Figes séchées dans la farine.
<b>Sucres / Produits sucrés</b>	Sucre de betterave, de canne, fructose, Miel, caramel liquide, gelée, Confiture pur fruit pur sucre, crème de marrons pur fruit pur sucre.	Sucre glace, vanillé, nougats, dragées, calissons (papier azyne) ; Pâte à tartiner, confiseries, chewing-gum, bonbons Chocolat en poudre ou en tablettes..	
<b>Desserts</b>	Mousse au chocolat, pur cacao, Crème caramel ou crème aux œufs « maison », sorbets, Crème à base de fleur de maïs, de riz, de féculé, de gélatine.	Crèmes glacées sans pâtisserie, Préparations industrielles en poudre pour desserts lactés.	Gâteaux ou biscuits (sous toutes formes), Desserts glacés contenant un biscuit (ex : omelette norvégienne), Pâtes à tartes, cornets de glace.
<b>Amuse-gueule</b>	Fruits oléagineux non grillés à sec (noix de cajou, noisettes, amandes, noix, cacahuètes ...), olives.	Oléagineux grillés à sec, Biscuits soufflés ; Chips au maïs, chips aromatisées.	Biscuits salés.
<b>Boissons</b>	Café nature, chicorée, café lyophilisé, thés, jus de fruits, sodas, (Tous les apéritifs et digestifs y compris whisky, vodka et gin, Vins).	Infusions, mélange chicorée-café Certaines poudres pour boissons, (Liqueurs).	Bière, panaché.
<b>Condiments</b>	Fines herbes, épices pures, Poivre en grains, sel, cornichons.	Mélanges d'épices moulues, curry, Moutardes, Vinaigre de malt, sauces.	Sauce soja, 'Savora'.
<b>Divers</b>	Levure de boulanger sèche ou fraîche, glutamate.	Levure chimique ; Médicaments.	Hosties

D'après le site de l'AFDIAG

## ANNEXE 2

ABUFENE 400mg cp	BEVITINE 250mg cp enr
ACEBUTOLOL ZENTIVA 400mg CP pellic	BI PRODENID LP 100 mg cp séc LP
ACEBUTOLOL ZENTIVA 200mg CP pellic	BUFLOMEDIL ZYDUS 150mg cpr
ADENYL 60mg cp	BUFLOMEDIL EG 150mg cpr péll
ALLOPURINOL ARROW 100mg cp	BUFLOMEDIL TEVA 150mg cpr péll
ALLOPURINOL ARROW 200mg cp	BUFLOMEDIL RATIOPHARMA
ALLOPURINOL ARROW 300mg cp	150mg cpr péll
ALLOPURINOL EG 100mg cp	CANTABILINE 400mg cp
ALLOPURINOL EG 200mg cp	CERIS 20mg cp enr
ALLOPURINOL EG 300mg cp	CHLORHYDRATE D'HEPTAMINOL
ALLOPURINOL SANDOZ 100mg cp	RICHARD 187,8mg cp
ALLOPURINOL SANDOZ 200mg cp	COLIMYCINE 1,5 M UI cp
ALLOPURINOL SANDOZ 300mg cp	CYNOMEL 25µG CP Séc
APAROXAL 100mg cp séc	DANTRIUM 100mg gél
ARTANE 2 mg cp	DANTRIUM 25mg gél
ARTANE 5 MG cp	DESINTEX cp enr
ARTICHAUD BOIRON gél	DEXANBUTOL 500mg cp pellic
ASPIRINE RICHARD 500mg cp	DIAMOX 250mg cp séc
ATHYMIL 10mg cp pellic	DICYNONE 500mg cp
ATHYMIL 30mg cp pellic	DI-HYDAN 100mg cp séc
ATHYMIL 60mg cp pellic séc	DISULONE cp séc
BECILAN 250mg cp séc	DOLIPRANE 500mg cp
BENEMIDE 500mg cp séc	

DOLIRHUME PARACETAMOL ET	LARGATIL 100mg cp pellic séc
PSEUDOEPHEDRINE 500mg/30mg cp	LARGATIL 25mg cp pellic séc
DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL,	LEGALON 70mg cp enr
PSEUDOEPHEDRINE ET	LIORESAL 10mg cp séc
DOXYLAMINE cp	MALOCIDE 50mg cp
ENTECET CP enr	MEGAMAG 45mg gél
ENZYMICINE cône p us dent	MEPROBAMATE RICHARD 200mg cp séc
ESIDREX 25mg cp séc	METHOTREXATE BELLON 2,5mg cp
EXACYL 500mg cp pellic	MODUCREN cp
FLAGYL 500mg cp pellic	MUCITUX 50mg cp pellic
FURADANTINE 50mg gél	NEO-CODIUM cp enr
FURADOINE 50mg cp	NEOCONES cône p us dent
GARDENAL 100mg cp	NEULEPTIL 25mg cp pellic séc
GARDENAL 10mg cp	NIVAQUINE 100mg cp séc
GARDENAL 50mg cp	NIVAQUINE 300mg cp pellic
GINSENG BOIRON gél	NORDAZ 7,5mg cp séc
HEP A MYL 187,8mg cp	NOZINAN 25mg cp pellic séc
HEXASTAT 100mg gél	NOTEZINE 100mg cp séc
IMOVANE 3,75mg cp péllic	NOZINAN 100mg cp pellic séc
IMOVANE 7,5mg cp péllic séc	PARACETAMOL SANDOZ 1g CP séc
INSADOL 35mg cp enr	PARACETAMOL SANDOZ 500mg cp
ISOPRINOSINE 500mg cp séc	PARACETAMOL ZYDUS 500mg cp
KETOPROFENE ZENTIVA LP 100mg Cpr séc	PASSIFLORE BOIRON gél

PEFLACINE 400mg cp pellic séc	SECTRAL 400mg cp pellic
PEFLACINE MONODOSE 400mg cp	SPASFON cp enr
PERUBORE INHALATION cp p inhalation	SPOTOF cp enr
PHENERGAN 25mg cp enr	SULFARLEM 12,5mg cp enr
PHENOBARBITAL Richard 100MG cpr séc	SULFARLEM S 25mg cp enr
PHOLCODYL sirop	SURMONTIL 100mg cp pellic séc
PIPORTIL 10mg cp pellic séc	SURMONTIL 25mg cp
PIPRAM FORT 400mg cp enr	TANGANIL 500mg cp
PRAZINIL 50mg mg cp pellic	TANGANILPRO
PREVISCAN 20mg cp quadrisécable	THERALITHE 250mg cp séc
PROFEMIGR 150MG cpr séc	TERCIAN 100mg cp pellic séc
PYOREX Pâte dentifrice/gingiv	TERCIAN 25mg cp pellic séc
PYOSTACINE 250mg cp pellic	TERGYNAN cp vagin
PYOSTACINE 500mg cp pellic	THERALENE 5mg cp pellic séc
QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN	TONILAX cp enr
224,75mg cp	TOPREC 25mg cp
QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN	TRIHEXY RICHARD 2mg cp
449,50mg cp	TRIHEXY RICHARD 5mg cp
REINE DES PRES BOIRON gél	TRIMEBUTININE QUALIMED 100mg cp
RHUMAGRIP cp	TRINITRINE SIMPLE LALEUF 0,15mg pil
RITALINE 10mg cp séc	VIBTIL 250mg cp enr
RUBOZINC 15mg gél	VISCERALGINE 50mg cp pellic
SECTRAL 200mg CP pellic	VITAMINE B6 RICHARD 250mg cp enr
	ZOPICLONE ZENTIVA 7,5mg cp pellic séc

## Protocole de soins pour une prise en charge en ALD : Formulaire S3501



## quelques conseils à l'usage du médecin traitant pour remplir le protocole de soins

articles L. 324-1, L. 322-3-3<sup>o</sup> et 4<sup>o</sup> et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale  
articles 71-4 et 71-4-1 du Règlement Intérieur des Caisse Primaires

Cet imprimé est à remplir si votre patient est atteint d'une affection de longue durée qui nécessite des soins continus et/ou un arrêt de travail d'une durée prévisible de six mois ou plus. Cette demande ne doit être adressée **qu'en accord avec votre patient**.

L'ensemble des 4 volets est à adresser au **service médical**.

- Les **deux premiers volets** comportent les éléments médicaux du protocole.
- Lorsqu'il y a accord entre le médecin conseil et vous-même, vous devez remettre à votre **patient le volet 3** destiné à son information et à son usage. Ce volet peut être complété par toute information portant sur le diagnostic que vous jugeriez nécessaire d'apporter à votre patient. **Il doit être signé par ce dernier.**
- Le **volet 4** permet le versement de votre rémunération dans les situations prévues au "D" de ce volet.

### Comment remplir les volets médicaux

L'avis du service médical est rendu en fonction des éléments médicaux figurant sur ce formulaire. C'est pourquoi le **diagnostic précis**, confirmé par les **arguments cliniques détaillés** et par les **résultats des examens complémentaires** nécessaires, doit y figurer ainsi que les actes et prestations concernant la maladie. Il convient donc de décrire de façon détaillée le **projet thérapeutique** et le **suivi** que vous envisagez pour votre patient.

Si le médecin conseil valide vos propositions, il donne son accord en signant le protocole.

Si le médecin conseil est en désaccord sur tout ou partie de vos propositions ou si des informations supplémentaires sont nécessaires, il vous renvoie le protocole accompagné d'une fiche complémentaire sur laquelle il note ses observations. Cette fiche complémentaire peut également servir de support à un référentiel médical. Le protocole ainsi que la fiche complémentaire devront être renvoyés au service du contrôle médical le plus rapidement possible afin de permettre à celui-ci d'émettre un avis dans les délais impartis.

### L'exonération du ticket modérateur

Votre patient peut bénéficier de l'**exonération du ticket modérateur** s'il est reconnu atteint :

- d'une des affections, comportant un traitement prolongé et une thérapie particulièrement coûteuse, inscrites sur la liste figurant à l'article D. 322-1 du Code de la sécurité sociale (liste des ALD 30) et répondant aux critères médicaux définis aux annexes de cet article,
- d'une affection non inscrite sur cette même liste, mais comportant un traitement prolongé et une thérapie particulièrement coûteuse (ALD hors liste),
- de plusieurs affections caractérisées entraînant un état pathologique invalidant pour lequel des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois sont nécessaires (polypathologie invalidante).

Pour ces situations, le protocole, **périodiquement révisable**, notamment en fonction de l'état de santé du patient et des avancées thérapeutiques, doit définir en outre, compte tenu des recommandations établies par la Haute Autorité de santé, les actes et les prestations nécessités par le traitement de l'affection et pour lesquels la participation financière de l'assuré peut être limitée ou supprimée.

L'exonération du ticket modérateur est également possible (dans ces trois cas, la case "autre" doit être cochée) pour :

- les enfants atteints de surdité (article L. 322-3-6),
- le diagnostic et le traitement de la stérilité (article L. 322-3-12),
- les soins aux mineurs victimes de sévices sexuels (article L. 322-3-15).

Sont exclus du bénéfice de l'exonération du ticket modérateur les éléments cochés par le médecin conseil.

### les affections de longue durée non exonérées article L. 324-1

Il s'agit des affections de longue durée, autres que celles définies ci-dessus, qui nécessitent des soins continus et/ou un arrêt de travail d'une durée prévisible de six mois ou plus.

## quelques conseils à l'usage du médecin traitant pour remplir le protocole de soins

articles L. 324-1, L. 322-3-3° et 4° et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale  
articles 71- 4 et 71- 4-1 du Règlement Intérieur des Caisses Primaires

Cet imprimé est à remplir si votre patient est atteint d'une affection de longue durée qui nécessite des soins continus et/ou un arrêt de travail d'une durée prévisible de six mois ou plus. Cette demande ne doit être adressée qu'en accord avec votre patient.

L'ensemble des 4 volets est à adresser au service médical.

- Les deux premiers volets comportent les éléments médicaux du protocole.
- Lorsqu'il y a accord entre le médecin conseil et vous-même, vous devez remettre à votre patient le volet 3 destiné à son information et à son usage. Ce volet peut être complété par toute information portant sur le diagnostic que vous jugez nécessaire d'apporter à votre patient. Il doit être signé par ce dernier.
- Le volet 4 permet le versement de votre rémunération dans les situations prévues au "D" de ce volet.

### comment remplir les volets médicaux

L'avis du service médical est rendu en fonction des éléments médicaux figurant sur ce formulaire. C'est pourquoi le diagnostic précis, confirmé par les arguments cliniques détaillés et par les résultats des examens complémentaires nécessaires, doit y figurer ainsi que les actes et prestations concernant la maladie. Il convient donc de décrire de façon détaillée le projet thérapeutique et le suivi que vous envisagez pour votre patient.

Si le médecin conseil valide vos propositions, il donne son accord en signant le protocole.

Si le médecin conseil est en désaccord sur tout ou partie de vos propositions ou si des informations supplémentaires sont nécessaires, il vous renvoie le protocole accompagné d'une fiche complémentaire sur laquelle il note ses observations. Cette fiche complémentaire peut également servir de support à un référentiel médical. Le protocole ainsi que la fiche complémentaire devront être renvoyés au service du contrôle médical le plus rapidement possible afin de permettre à celui-ci d'émettre un avis dans les délais impartis.

### Exonération du ticket modérateur

Votre patient peut bénéficier de l'exonération du ticket modérateur s'il est reconnu atteint :

- d'une des affections, comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, inscrites sur la liste figurant à l'article D. 322-1 du Code de la sécurité sociale (liste des ALD 30) et répondant aux critères médicaux définis aux annexes de cet article,
- d'une affection non inscrite sur cette même liste, mais comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse (ALD hors liste),
- de plusieurs affections caractérisées entraînant un état pathologique invalidant pour lequel des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois sont nécessaires (polypathologie invalidante).

Pour ces situations, le protocole, périodiquement révisable, notamment en fonction de l'état de santé du patient et des avancées thérapeutiques, doit définir en outre, compte tenu des recommandations établies par la Haute Autorité de santé, les actes et les prestations nécessités par le traitement de l'affection et pour lesquels la participation financière de l'assuré peut être limitée ou supprimée.

L'exonération du ticket modérateur est également possible (dans ces trois cas, la case "autre" doit être cochée) pour :

- les enfants atteints de surdité (article L. 322-3-6°),
- le diagnostic et le traitement de la stérilité (article L. 322-3-12°),
- les soins aux mineurs victimes de sévices sexuels (article L. 322-3-15°).

Sont exclus du bénéfice de l'exonération du ticket modérateur les éléments cochés par le médecin conseil.

### les affections de longue durée non exonérantes article L. 324-1

Il s'agit des affections de longue durée, autres que celles définies ci-dessus, qui nécessitent des soins continus et/ou un arrêt de travail d'une durée prévisible de six mois ou plus.

S 3501 c

## notice à destination du patient pour l'usage du protocole de soins

articles L. 324-1, L. 322-3-3° et 4° et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale  
articles 71-4 et 71-4-1 du Règlement Intérieur des Caisses Primaires

### **votre information et celle des médecins que vous consultez**

Vous êtes atteint(e) d'une affection de longue durée ou votre état nécessite une interruption de travail ou des soins continus supérieurs à six mois. Votre médecin traitant vous a remis cet imprimé pour vous informer sur les conditions de prise en charge de votre maladie et vous permettre de le présenter aux médecins que vous êtes amené(e) à consulter.

Cet imprimé précise, pour ces situations, le **traitement que vous devez suivre, les examens complémentaires ainsi que le suivi** envisagé par votre médecin.

### **quelques informations concernant les affections de longue durée**

En cas d'affection de longue durée et en cas d'interruption de travail ou de soins continus supérieurs à six mois, votre organisme d'assurance maladie doit procéder **périodiquement** à un examen de votre état de santé. Cet examen est réalisé conjointement par votre médecin traitant et le médecin conseil en vue de déterminer le traitement et le suivi les plus appropriés. Il donne lieu à l'établissement d'un protocole de soins.

Pour continuer à bénéficier des prestations vous devez :

- suivre les traitements et les mesures de toute nature prescrits d'un commun accord par votre médecin traitant et le médecin conseil,
- vous soumettre aux visites médicales et différents contrôles organisés par votre organisme d'assurance maladie,
- vous abstenir de toute activité non autorisée,
- accomplir les exercices ou travaux prescrits en vue de favoriser votre rééducation ou votre reclassement professionnel.

En contrepartie, certaines prestations plus favorables que celles qui sont versées habituellement, peuvent vous être attribuées.

### **quelques informations concernant les affections de longue durée exonérantes**

Vous avez été reconnu(e) atteint(e) d'une affection de longue durée exonérante. Pour bénéficier de la prise en charge du ticket modérateur, vous devez présenter le protocole de soins à chaque médecin que vous consultez. Le médecin doit attester qu'il en a pris connaissance et que ses prescriptions figurant sur l'ordonnance prévue à l'article R.161-45 (ordonnance bizonne) sont conformes au protocole. Seules les prestations en rapport avec l'affection de longue durée, indiquées dans ce protocole, sont prises en charge à 100 % (les actes et les prestations cochés par le médecin conseil sont pris en charge selon les conditions du droit commun).

A la suite de la demande établie par votre médecin, une notification vous sera adressée par votre organisme d'assurance maladie, vous précisant dans quelles conditions votre maladie sera prise en charge.

### **Recommandations importantes :**

**n'oubliez pas de signer le volet du protocole de soins que vient de vous remettre votre médecin traitant, n'oubliez pas de le présenter à tout médecin consulté.**



n°11626\*03

# protocole de soins

articles L. 324-1, L. 321-3-3° et 4° et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale  
articles 71-4 et 71-4-1 du Règlement intérieur des caisses primairesvolet médical 1  
à conserver par  
le médecin conseil

## personne recevant les soins

### • identification de la personne recevant les soins

nom et prénom (sans, s'il y a lieu, du nom d'épouse(s))

adresse

numéro d'immatriculation

si ce numéro d'immatriculation n'est pas connu, remplir la ligne suivante

date de naissance de la personne recevant les soins

### • identification de l'assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom de l'assuré(e) (sans, s'il y a lieu, du nom d'épouse(s))

numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

## information(s) concernant la maladie

### • diagnostic(s) de l'(des) affection(s) de longue durée motivant la demande et sa (leurs) date(s) présent(e)s de début

1

2

3

### • arguments cliniques et résultats des examens complémentaires récents (dans le cas de polypathologie invalidante décrire l'état invalidant)

## actes et prestations concernant la maladie (à compléter par votre médecin traitant)

spécialités pharmaceutiques ou classes thérapeutiques  
ou dispositifs médicaux

(1)

suivi biologique prévu (type d'actes)

(1)

recours à des spécialistes (préciser la spécialité et le type  
d'acte spécialisé prévu)

(1)

recours à des professionnels de santé para-médicaux

(1)

(1) Sont exclus du bénéfice de l'exonération du ticket modérateur, les éléments cochés par le médecin conseil, qui seront pris en charge selon les conditions du droit commun.

durée prévisible des soins :

durée prévisible de l'arrêt de travail, s'il y a lieu :

recouvrement professionnel envisagé :

oui

non

## proposition du médecin traitant (cocher la(les) case(s) correspondante(s))

ALD non exonérante

ALD 30 (liste)

ALD hors liste

polypathologie invalidante

autre

## décision du médecin conseil

accord au titre de (2)

du

au

pour

accord au titre de (2)

du

au

pour

accord au titre de (2)

du

au

pour

(2) Le médecin conseil reporte le chiffre correspondant à la situation adéquate listée dans la rubrique précédente (1 pour ALD non exonérante, 2 pour ALD 30...)

refus

nature et motif du refus

date

protocole valable jusqu'au

signature et cachet du médecin traitant

cachet de l'établissement ou  
du centre de rééducation

signature et cachet du médecin conseil

La loi n° 17 du 8.1.78 relative à l'information, aux relations contractuelles garanties au droit d'accès et de recours des assurés auprès des organismes destinataires de prestations.

S 3561 r

## ANNEXE 4

Document Cerfa 10465\*01 : demande de remboursement des aliments sans gluten :



The image shows a form titled "ALIMENTS SANS GLUTEN" (Gluten-free foods) under the heading "assurance maladie" (health insurance) and "prise en charge" (coverage). The Cerfa logo and number "N° 10465\*01" are in the top left. A large rectangular box in the center is labeled "Identification" at the top, intended for pasting food labels. A green bar at the bottom contains the instruction "coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits" (paste the food and product labels below). The number "5337" is visible in the bottom right corner of the form area.

D'après Le site d'information santé de l'assurance maladie : **Ameli.fr**

**A**nnexe 2**MODÈLE DE PROJET D'ACCUEIL INDIVIDUALISÉ QU'IL CONVIENT D'ADAPTER  
À CHAQUE PATHOLOGIE**

Il est important d'adapter le projet d'accueil individualisé à chaque pathologie et à chaque cas individuel et de n'inclure que ce qui est indispensable à l'enfant concerné. Il convient de l'actualiser chaque année. Afin de respecter le code de déontologie aucun diagnostic médical ne peut apparaître sur ce document. Avec l'accord de la famille, toutes informations pouvant être utiles à la prise en charge de l'enfant seront jointes au projet.

Les informations qui relèvent du secret médical seront placées sous pli cacheté et adressées avec l'accord des parents au médecin désigné par la collectivité qui accueille l'enfant ou l'adolescent.

**L'ENFANT OU L'ADOLESCENT CONCERNÉ**

- Nom ..... Prénom .....

- Nom des parents ou du représentant légal .....

- Date de naissance .....

- Adresse .....

Téléphone domicile ..... travail .....

- Collectivité d'accueil

école       établissement scolaire       établissements d'accueil de la petite enfance

**1 - Coordonnées des adultes qui suivent l'enfant**

- Les parents

- Le responsable de la collectivité

- Le médecin et l'infirmier(ère) de la collectivité

- Le médecin qui suit l'enfant dans le cadre de sa pathologie

- Le service hospitalier

**2 - Besoins spécifiques de l'enfant ou de l'adolescent**

Horaires adaptés

Double jeu de livres

Salle de classe au rez-de-chaussée ou accessible par ascenseur

Mobilier adapté

Lieu de repos

Aménagement des sanitaires

Attente à éviter au restaurant scolaire

Nécessité d'un régime alimentaire

Local pour entreposer la réserve d'oxygène (le cas échéant)

Local pour la kinésithérapie ou les soins

Autorisation de sortie de classe dès que l'élève en ressent le besoin

Nécessité de prise en charge en orthophonie en partie ou en totalité sur le temps scolaire

Aménagement de l'éducation physique et sportive : sports à adapter selon l'avis du médecin qui suit l'enfant

Aménagement des transports : éviter les trajets trop longs et les transports mal adaptés.

- Aménagement lors d'une classe transplantée ou de déplacements : veiller à ce que l'enfant ait toujours avec lui sa trousse d'urgence
- Demande de tiers-temps aux examens
- Nécessité de mise en place de l'assistance pédagogique à domicile

### 3 - Prise en charge complémentaire

#### médicale

- Intervention d'un kinésithérapeute : coordonnées, lieu d'intervention, heures et jours
- Intervention d'un personnel soignant : coordonnées lieu d'intervention, heures et jours

#### Pédagogique

- Soutien scolaire : matières, heures
- Assistance pédagogique à domicile : intervenant et modalités
- Prise en charge en orthophonie : coordonnées, lieu d'intervention et horaires

### 4 - Traitement médical

(selon l'ordonnance adressée sous pli cacheté au médecin de la collectivité)

Nom du médicament .....  
Doses, mode de prise et horaires .....

### 5 - Régime alimentaire

(selon la prescription du médecin qui suit l'enfant dans le cadre de sa pathologie)

- Paniers repas
- Suppléments caloriques (fournis par la famille)
- Collations supplémentaires (fournies par la famille) - horaires à préciser
- Possibilité de se réhydrater en classe
- Autre : (à préciser) .....

### 6 - Protocole en cas d'urgence qui sera joint au PAI

à faire remplir par le médecin prescripteur et à rapporter au médecin concerné par l'accueil

- Signes d'appel : .....
- Symptômes visibles : .....
- Mesures à prendre dans l'attente des secours : .....

### 7 - Référents à contacter

Appels : (Numéroté par ordre de priorité)

- Parents ou tuteur, Tél. domicile ..... Tél. travail .....
- Médecin traitant ..... Tél. ....
- Médecin spécialiste ..... Tél. ....
- SAMU : 15 ou 112 par portable
- Pompiers : .....
- Service hospitalier : ..... Tél. ....

#### Signataires du projet

Les parents ou représentant légal - L'enfant ou l'adolescent - Le responsable de l'institution - Les personnels de santé - Le représentant de la municipalité.

Date :

---

**RESUME en français :**

En quelques années, la maladie cœliaque est devenue un problème de santé publique. Cette maladie auto-immune est induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines de blé, du seigle et de l'orge chez les individus génétiquement prédisposés. De récentes études ont permis de mieux comprendre le mécanisme intervenant dans cette rupture de tolérance orale. Les complications sont rares mais potentiellement délétères. Bien que le régime sans gluten permette une guérison complète, son observance n'est pas universelle si bien que d'autres stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation. Le pharmacien a un rôle à jouer dans l'accompagnement du patient, tant au niveau du régime alimentaire que dans l'adaptation des traitements. Cette thèse rassemble les dernières données physiopathologiques et les nouveaux espoirs thérapeutiques concernant la maladie cœliaque.

---

**TITRE ET RESUME EN ANGLAIS :** Celiac disease, from diagnosis to its treatment: a new therapeutic hope?

In a few years, celiac disease has become a public health problem. This autoimmune disease is induced by the ingestion of gluten contained in wheat proteins, rye and barley in genetically predisposed individuals. Recent studies have provided insight into the mechanism involved in this breach of oral tolerance. Complications are rare, but potentially harmful. Although the gluten-free diet allows full recovery, its observance is not universal so that other therapeutic strategies are being evaluated. The pharmacist has a role to play in supporting the patient, both in the diet and in the adjustment of salaries. This thesis brings together the latest pathophysiological data and new therapeutic hopes for celiac disease.

---

**DISCIPLINE administrative :** PHARMACIE

---

**MOTS-CLES :** maladie cœliaque      microbiote intestinal  
Intolérance au gluten      L'élafine  
Sprue réfractaire      Nexvax2®

---

**INTITULE ET ADRESSE DU SERVICE D'ENSEIGNEMENT :**

Service de Biochimie, Biologie Moléculaire et Biotechnologies  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
Université Paul Sabatier - Toulouse III  
Chemin des Maraichers  
31062 Toulouse cedex 09, FRANCE

---

**DIRECTEUR DE THESE :** Dr LEMARIE Anthony

---