

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 87

LA MALADIE COELIAQUE ET LE ROLE DU PHARMACIEN
D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE ET LE TRAITEMENT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. El Mehdi JAAFARI

Né le 03 Août 1987 à Kénitra

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Maladie cœliaque – Gluten – Entéropathie – Rôle du pharmacien.

JURY

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENTE

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. M. NAZIH

Professeur Agrégée en Hématologie

JUGES

Mme. Z. LEMKHENTE

Professeur Agrégée en Parasitologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ
رَّحْمَةً وَعِلْمًا

سورة خافر

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH
KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAoui Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne

Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie– **Dir. HMIMV**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid*
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation - **Inspecteur du SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL

Parasitologie

Anesthésie réanimation - **Directeur ERSSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

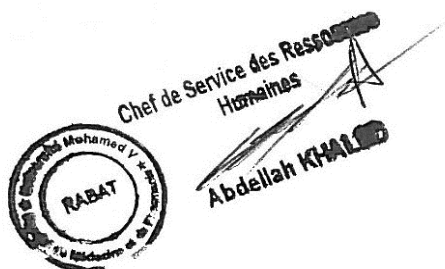
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A

Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-major

Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

A
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

AAROUB Bouchaib

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone

Sud

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

MAHMOUDI Abdelkrim

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération*



A
A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA Abdelhamid
Professeur de Cardiologie
Directeur de l'HMIMV –Rabat.
En témoignage de notre respect



A
Monsieur le Médecin Colonel Major
ISMAILI Hassan
Professeur de traumatologie Orthopédie
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech
En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération



A

*Monsieur le Médecin Colonel Major
HACHEMI L'KASSMI*

Professeur de Biologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*



A

*Monsieur le Médecin Colonel
BAITE Abdelouahed*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation
Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*



À mes parents, JAAFARI MERJEM, JAAFARI ALLAL

*Pour votre amour ainsi que les valeurs que vous m'avez transmises et
qui m'ont permis d'avancer dans la vie.*

*Pour les sacrifices que vous avez faits pour me permettre de suivre la
voie que je voulais.*

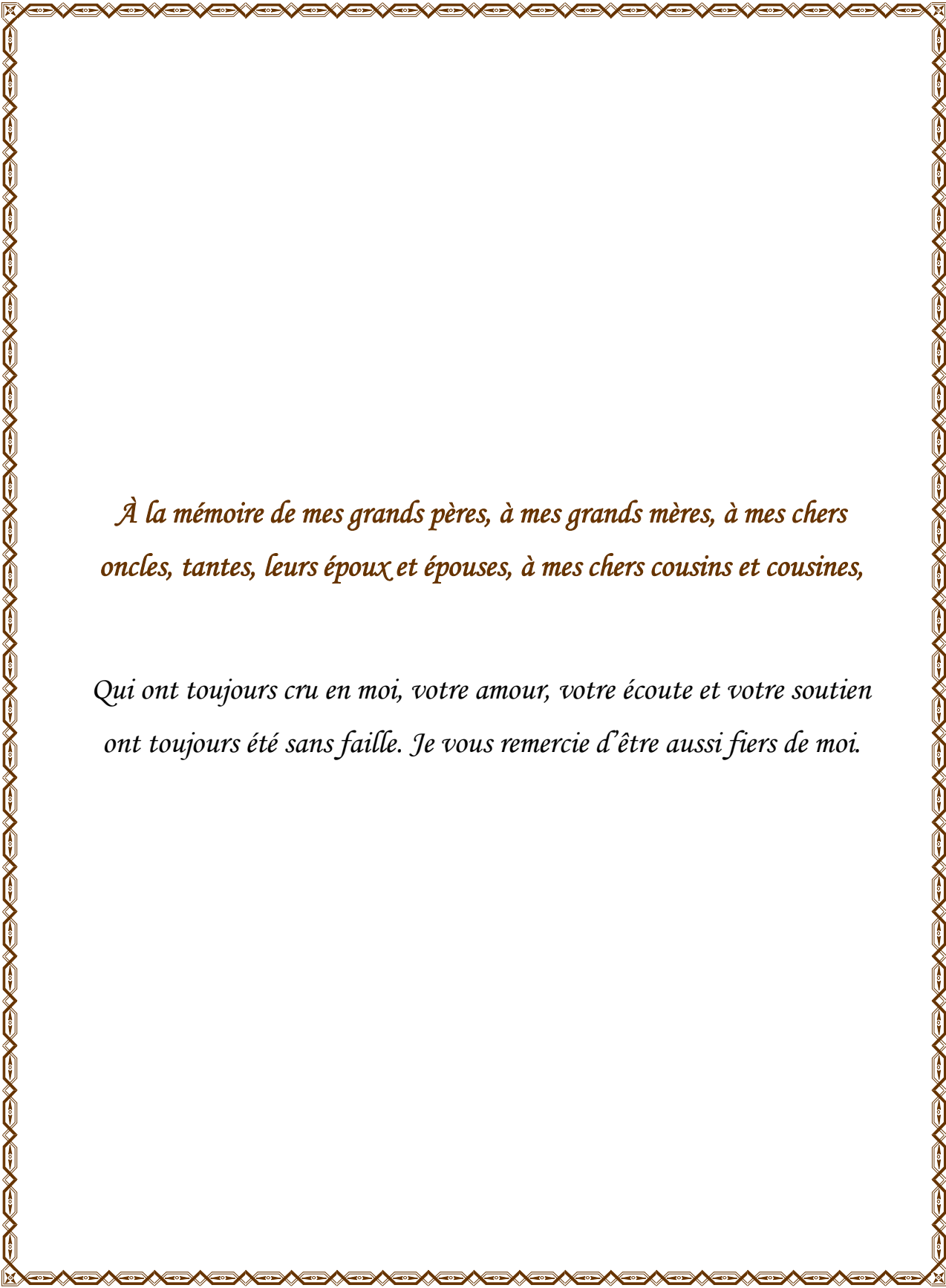
*Conscient que je n'en serai pas là aujourd'hui sans vous, voyez en ce
travail toute ma gratitude et mon amour.*

À mes frères khalid, hamid , hamza , hicham et ma sœur Rachida,

Pour tous les bons moments passés tous les six et ceux à venir.

*Pour votre grande patience face à mon caractère surtout difficile, et
changeant lors des révisions d'examens.*

Avec tout mon amour, merci du fond du cœur.



*À la mémoire de mes grands pères, à mes grands mères, à mes chers
oncles, tantes, leurs époux et épouses, à mes chers cousins et cousines,*

*Qui ont toujours cru en moi, votre amour, votre écoute et votre soutien
ont toujours été sans faille. Je vous remercie d'être aussi fiers de moi.*

*À mes amis de toujours ; Hajar hadouchane , hamza kassour, brahim
bihaidouss, Soufiane habab , Ahmed ba jedi , abdfhamid Ba amrani ,
rachid baya , Samir Zaoual , ...*

Où que vous soyez, Merci à vous tous !

À NIAMA OUABBOU,

*Mon amie de tous les temps, merci de m'avoir montré la patience et la
sagesse et d'avoir toujours cru en moi,*

À ZAKARIA LAANIBI,

Merci pour ton aide et pour tes conseils précieux,

À HAMZA LAYAT,

*Et pour avoir su trouver les mots pendant mes moments de doutes, pour
votre présence permanente.*

*À mes amis de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat :
Fatimazahrae ; laïla bardai, mona bezoui , sara bouzidi ,Jamal (ma très
chère binôme de TP), HAMZA LAYAT, Hinda Abdahakim ,meriem
EL,lamyaa trad Said, zineb T, Ilyas Mokhtari, hakim el idrissi, Nadia
bouhlala, jihane , hajar mehdaoui*

Merci d'avoir partagé ces années d'études avec moi.



REMERCIEMENTS



*À notre Maître et président de thèse,
Madame le Professeur F.JABOUIRK
Professeur de pédiatrie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de
juger ce travail.*

*Je vous remercie pour votre enseignement et votre implication que j'ai
pu apprécier pendant ces années d'études à la FMPR.*

*Que ces quelques lignes puissent témoigner de mon respect et ma vive
reconnaissance.*

*À notre Maître et rapporteur de thèse,
Madame SAIDA TALLAL,
Professeur de biochimie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat.*

*Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et d'apporter votre
contribution à ce jury.*

*Je tiens à vous remercier pour l'enseignement dispensé au cours de ces
années et pour vos conseils avisés.*

Veillez recevoir mes remerciements les plus sincères et soyez.

*Veillez recevoir mes remerciements les plus sincères et soyez assurée de
ma profonde reconnaissance.*

*À notre Maître et Membre du Jury,
Monsieur SEKHSOUKH YASSINE
Professeur de microbiologie à la Faculté
de Médecine et Pharmacie de Rabat,*

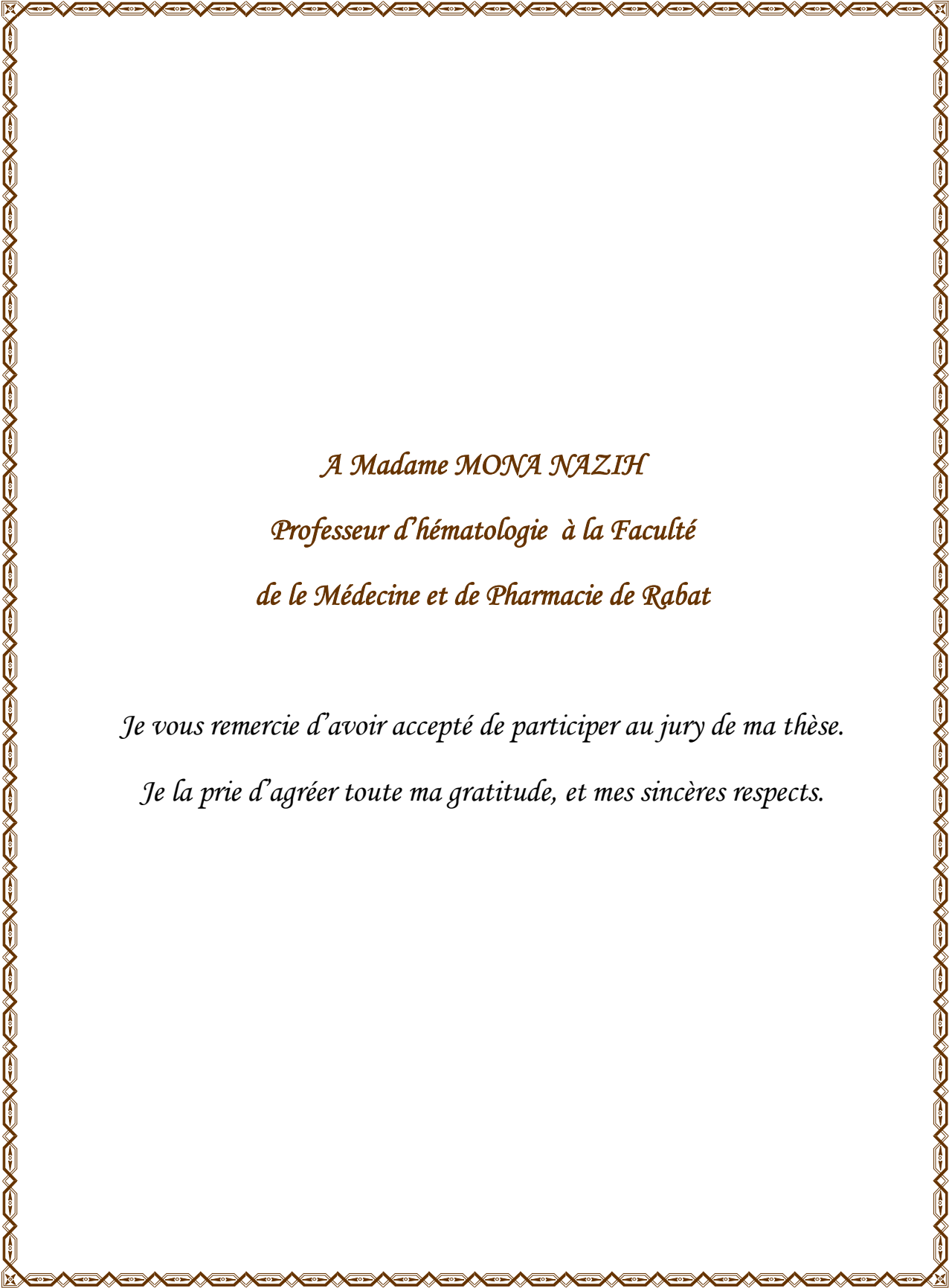
*Vous me faites honneur en acceptant de juger mon travail, j'ai toujours
été marqué par vos qualités humaines, votre gentillesse, votre sympathie
et vos compétences scientifiques.*

*Pour cela, je vous transmets mes sincères remerciements ainsi que
l'expression de mon admiration.*

Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

*À notre Maître et Membre du Jury,
A Madame EL HAMZAOUI SAKINA
Professeur de microbiologie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Vous me faites un immense plaisir en acceptant de juger ma thèse.
Qu'elle me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes mon
admiration à la valeur de vos compétences, votre rigueur ainsi que votre
dynamisme qui demeurent pour moi le meilleur exemple.
Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude, et mes
sincères respects.*



A Madame MONA NAZIH
Professeur d'hématologie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Je la prie d'agréer toute ma gratitude, et mes sincères respects.

A Madame lemkhente Zohra

*Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Rabat*

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Je la prie d'agréer toute ma gratitude, et mes sincères respects



Liste des illustrations



LISTE DES ABREVIATIONS

AEM	: Anticorps Anti-Endomysium
AFDIAG	: Association Française Des Intolérants Au Gluten
AGA	: Anticorps Anti-Gliadine
AIMG	: Association des Marocains Intolérants au gluten
ATG	: Anticorps Anti-Transglutaminase
C/V	: Rapport entre les cryptes et les vilosités intestinales
DP	: Dossier Pharmaceutique
EATL	: Enteropathy associated T cell lymphoma
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESPGHAN	: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepathology And Nutrition
ETP	: Education thérapeutique du patient
HEMA	: hydroxyéthylméthacrylate
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IFI	: Immunofluorescence Indirecte
IgA	: Immunoglobuline A
IgG	: Immunoglobuline G
IL	: Interleukine

INF	: Interféron
LIE	: Lymphocytes Intraépithéliaux
MC	: Maladie Coeliaque
MICA	: Molécule Intercellulaire d'Adhésion
NK	: Natural Killer
PAS	: Periodic Acid Schiff
PEP	: Propyl-endopeptidases
RSG	: Régime Sans Gluten.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Modèle de l'iceberg. D'après Fasano et Catassi	10
Figure 2 : Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats-Unis depuis 30 ans. D'après Murray et al	14
Figure 3 : Histoire naturelle de la maladie cœliaque. (* présence de signes d'activation immunologiques). D'après Rewers	16
Figure 4: constitution des hétérodimères HLA-DQ2 et DQ8	20
Figure 5: Composition de la farine	24
Figure 6 : Rôle de déamidation de transglutaminase tissulaire.....	28
Figure 7: Schéma représentatif des mécanismes immunologiques mis en jeu dans la maladie cœliaque	31
Figure 8: Mode d'emploi du Biocard Celiac unitaire.....	56
Figure 9 : Aspect histologique de la muqueuse intestinale normale et d'une muqueuse altérée avec atrophie villositaire et hyperplasie cryptique.....	59
Figure 10: Stratégie diagnostique chez les patients non déficients en IgA ou dont le déficit en IgA est inconnu au départ.....	63
Figure 11: Stratégie diagnostique chez les patients, dont le déficit en IgA est connu au départ.	64
Figure 12 : Principales affections dont l'association à la maladie cœliaque est probable ou certaine.	68

Figure 13 Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques.....	80
Figure 14 : Eléments de taxonomie de quelques plantes utilisées dans l'alimentation humaine	91
Figure 15: liste des produits interdits établies par l'AMIG	99
Figure 16 : Alerte « allergie » sur le logiciel WinPharma	114

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau I : Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten	34
Tableau II : Principales manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte	41
Tableau III : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque	43
Tableau IV Synthèse des valeurs de sensibilité (Se en %) et de spécificité (Sp en %) pour la recherche des principaux autoanticorps dans la maladie cœliaque. (Selon la HAS 2007).	53
Tableau V: Classification de Marche classification de AV.....	60
Tableau VI: Autres causes d'atrophie villositaire.....	62
TableauVII : Contenu en gluten de différents grains.....	92
TableauVIII : Liste des additifs alimentaires interdits ou pouvant poser problème.....	96
Tableau IX : Spécialités pharmaceutiques avec la mention "gluten" dans la composition (source: Vidal).....	107
Tableau X : Spécialités pharmaceutiques avec la mention "amidon de blé " dans la composition (source : Vidal).....	107
Tableau XI: Spécialités pharmaceutiques avec la mention "amidon de blé " dans la composition (source : Vidal).....	108



Sommaire



Introduction	1
1 .Généralités	5
1.1 Définition.....	5
1.2 historique de la maladie coeliaque.....	7
1.3 Épidémiologie de la maladie cœliaque	9
1.3.1 Spectre de la maladie cœliaque.....	9
1.3.2 Prévalence.....	11
1.3.3 Incidence.....	13
1.3.4 Progression.....	14
1.3.5 Conclusion	16
2 Mécanisme physiopathologique de la maladie	19
2.1Facteurs de prédisposition génétiques	19
2.1.1 Gènes HLA de classe II.....	19
2.1.2Gènes non HLA	21
2.2 Facteur environnemental : le gluten :.....	22
2.2.1Définition :.....	22
2.2.2 Rôle pathogène du gluten :.....	23
2.3. Autres facteurs :	25
2.3.1. L'allaitement maternel :.....	25

2.3.2. Les infections virales.....	25
2.4. Mécanismes immunologiques	26
2.4.1. Réponse immunitaire adaptative.....	26
2.4.2. Réponse immunitaire innée	28
2.4.2.1. Le rôle des lymphocytes intra-épithéliaux(LIE).....	28
2.4.2.2. Le rôle de l'interleukine IL-15 :	29
3.Manifestations cliniques et biologiques de la maladie cœliaque	33
3.1 Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten	33
3.2 La maladie cœliaque de l'enfant.....	34
3.2.1 Chez le nourrisson.....	34
3.2.2 Chez l'enfant et l'adolescent	36
3.2.3 Les formes silencieuses :	36
3.2.4 Le retentissement nutritionnel de la malabsorption intestinale.....	37
3.2.5 L'évolution au long cours.....	37
3.3 La maladie cœliaque de l'adulte	40
3.3.1 Forme classique :	40
3.3.2 Formes atypiques ou pauci-symptomatiques	41
3.3.2.1 Symptômes digestifs mineurs	41
3.3.2.2 Symptômes extra-intestinaux.....	42
3.3.3 Formes silencieuses dépistées dans des groupes à risque :	44

4 .Le diagnostic de la maladie cœliaque :	46
4.1 Diagnostic sérologique :	46
4.1.1 Cibles antigéniques de la principale auto anticorps :	46
4.1.1.1 Antigénicité de la gliadine :	47
4.1.1.2 Réticuline et endomysium :	48
4.1.1.3 Transglutaminase tissulaire de type 2 (tTG) :	48
4.1.2 Intérêt des tests sérologiques dans l'exploration de la maladie cœliaque :	49
4.1.2.1 Les anticorps antiréticuline :	50
4.1.2.2 Les anticorps antigliadine d'isotype IgG et IgA :	51
4.1.2.3 Les anticorps anti-endomysium :	51
4.1.2.4 Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire :	52
4.1.3 Sensibilité et spécificité des principaux marqueurs :	53
4.1.4 Test rapide : BIOCARD Celiac Test	54
4.1.5 Groupage HLA DQ2/DQ8	57
4.2 Diagnostic histologique	57
4.2.1 Biopsie intestinale : conditions de prélèvement et Recommandations	57
4.2.2 Diagnostic histologique de la maladie cœliaque	58
4.2.2.1 L'atrophie villositaire	59
4.2.2.2 Augmentation du nombre de lymphocytes intra épithéliaux :	61

4.2.2.3 Autres critères histologiques :	61
4.2.3 Diagnostic différentiel :	62
4.2. Stratégie de diagnostic :	62
4.3 Autres examens :	65
4.3.1 La capsule endoscopique :	65
4.3.2 L'endomicroscopie confocale :	65
5. Manifestations associées :	68
5.1 Atteintes cutanéomuqueuses :	68
5.2 Atteintes endocriniennes :	69
5.3 Atteintes neuropsychiatriques :	69
5.4 Pathologies hépatobiliaires :	70
5.5 Troubles génitaux :	70
5.6 Syndromes malformatif :	70
5.7 Déficits immunitaires :	71
6. Complications	73
6.1. Complications malignes	73
6.1.1. Lymphomes	73
6.1.2. Autres tumeurs	74
6.2. Complications osseuses	75
6.3. Complications de la reproduction	76

7. Prise en charge et suivi du patient cœliaque	78
7.1 Les différentes étapes de la prise en charge	78
7.2 Bilan clinique et biologique complet :	81
7.3 L'instauration du traitement :	82
7.3.1 Régime sans gluten :	82
7.3.2 Evolution de la maladie sous régime	83
7.3.3 Répercussion du régime sur le mode de vie	85
7.4 Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge :	87
7.4.1 Pourquoi ce rôle ?	87
7.4.2 Savoir répondre aux questions du patient	88
7.4.2.1 Quels végétaux contiennent du gluten ?	88
7.4.2.2 Quels sont les aliments autorisés et interdits ?	93
7.4.2.3 Comment lire les étiquettes ?	93
7.4.2.4 Y a-t-il du gluten dans les alcools ?	97
7.4.2.5 Qu'est-ce que la contamination croisée ?	98
7.4.3 Mise en contact avec une association de soutien aux malades cœliaques	98
7.4.4 Rôle dans l'organisation d'un dépistage systématique chez les apparentés	100
7.4.5 Conseils pour le régime alimentaire	100
7.4.5.1 Alimentation de l'enfant de 0 à 3 mois	101

7.4.5.2 Alimentation du nourrisson atteint de la maladie cœliaque	102
7.4.5.3 Alimentation de l'enfant et de l'adulte atteints de maladie cœliaque.....	102
7.4.5.4 Précautions à prendre	103
7.4.6 Conseils pour les voyages :	104
8. précautions à prendre au cours de traitements médicamenteux	106
8.1 Excipients à base de gluten :.....	106
8.2 Traitements des pathologies associées :.....	110
8.3 Substituer les médicaments prescrits	112
8.4 Produits conseils en pharmacie.....	112
8.5 Cosmétique :	114
9. Nouvelles approches thérapeutiques	115
9.1 Thérapie visant à réduire l'exposition au gluten.....	116
9.1.1. Variants de blé et modifications génétiques.....	116
9.1.2. Thérapie enzymatique	117
9.1.2.1. Les gluténases	117
9.1.2.2. Prétraitement des farines	120
9.1.3. Polymères synthétiques	121
9.2. Thérapies visant à modifier la perméabilité intestinale	122
9.3. Thérapies visant à diminuer l'activation immunitaire.....	122

9.3.1. Inhibiteur de la transglutaminase tissulaire	122
9.3.2. Bloqueurs des sites de liaison aux molécules HLA.....	124
9.3.3. Thérapies ciblées	125
Conclusion	127

Résumé

Annexes

Bibliographie



Introduction



La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire induite par l'ingestion des protéines du blé, d'orge et du seigle. Elle est la conséquence d'une réponse immunitaire anormale à ces protéines chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption lié à une atrophie villositaire de l'intestin grêle. Les lésions étant régressives sous régime sans gluten, le traitement repose sur l'exclusion alimentaire de celui-ci à vie.

Longtemps classée comme une maladie rare survenant électivement chez l'enfant, la MC est désormais considérée comme la plus fréquente des maladies inflammatoires intestinales avec une prévalence évaluée entre 0,3% et 1% en Europe et aux Etats-Unis. Au cours des 20 dernières années, le spectre des présentations cliniques de la MC de l'adulte s'est modifié actuellement, les formes extradigestives révèlent la maladie dans plus de 50% des cas. L'utilisation des tests sérologiques a permis de détecter des formes silencieuses et latentes de la maladie. L'émergence de ces formes atypiques explique que la fréquence de cette affection a longtemps été sous-estimée et que le diagnostic de la MC peut être méconnu pendant plusieurs années, exposant les patients aux complications carencielles et néoplasiques de la maladie.

L'amélioration des connaissances épidémiologiques de la maladie, la démonstration de la relation entre MC et certains groupes HLA, et l'identification récente de la transglutaminase comme autoantigène, ont permis d'émettre de nouvelles hypothèses sur le mécanisme physiopathologique de la maladie, et de proposer de nouveaux outils performants pour le diagnostic.

Le traitement de la maladie est le régime sans gluten (RSG) à vie. C'est le seul traitement efficace et actuellement disponible de la MC. Il repose sur un régime d'exclusion très contraignant mais nécessaire pour prévenir les complications : ostéoporose, infertilité, complications malignes...



Généralités



1. Généralités

1.1 Définition

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

La présentation clinique de la MC est très variable, allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère. Les manifestations les plus communes de la MC sont des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un amaigrissement, des pathologies osseuses, l'anémie et la fatigue.

Plusieurs formes de MC peuvent être décrites en fonction des manifestations cliniques. La forme classique ou symptomatique correspond aux patients présentant les symptômes classiques de la MC : diarrhée chronique, distension et douleur abdominale, fatigue et parfois malabsorption.

Les manifestations cliniques révélant la maladie ont changé de profil au cours de ces 20 dernières années, faisant apparaître la forme atypique de la MC.

Contrairement à la forme classique, dans la forme atypique, les symptômes gastro-intestinaux peuvent être absents ou moins prononcés, et les symptômes extradigestifs occupent le devant de la scène : anémie, ostéoporose, petite taille, neuropathie et stérilité.

Dans les formes asymptomatiques de la MC, les patients présentent une atrophie des villosités intestinales sans les symptômes de la MC classique ou atypique. Les formes asymptomatiques peuvent être découvertes, soit lors d'une biopsie de l'intestin grêle pour une autre raison que la MC, soit lors d'un dépistage sérologique.

La fréquence des formes atypiques représentant jusqu'à 50 % des cas diagnostiqués.

Chez l'enfant, les manifestations cliniques classiques sont au premier plan, alors que chez l'adulte, les symptômes extradigestifs peuvent occuper le devant de la scène.

La MC est fortement associée à la dermatite herpétiforme qui est aussi une intolérance au gluten, mais avec des manifestations cutanées. Elle peut être aussi associée au diabète de type I, à la trisomie 21, à une maladie auto-immune de la thyroïde et à un déficit en IgA.

Le diagnostic de la MC est posé grâce à la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et de la biopsie de l'intestin grêle. En cas de signes cliniques faisant suspecter une MC, un test sérologique de recherche des anticorps produits au cours de la maladie est réalisé. Généralement, lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée.

Le traitement de la MC repose sur un régime sans gluten, à vie. Le gluten est la fraction protéique de la farine de blé, de seigle et d'orge. L'appréciation du suivi de l'observance du RSG repose sur l'évolution des signes cliniques, des tests sérologiques et sur des critères histologiques.

Le diagnostic définitif de la MC est posé après régression de l'atrophie des villosités intestinales et/ou la disparition des symptômes cliniques, après introduction d'un régime sans gluten.

1.2 historique de la maladie cœliaque

La MC a été décrite la première fois par Samuel Gee (un pédiatre anglais) en 1888, quoiqu'une description similaire d'un syndrome chronique de malabsorption par Arateus de Cappadoce (Turquie) remonte au 2^{ème} siècle avant Jésus-Christ. C'est finalement au cours des années 1950 que le rôle déclenchant des protéines de stockage des céréales (collectivement appelées gluten) est reconnu par William Dicke, un jeune pédiatre hollandais, qui a associé les symptômes à la consommation de pain et de produits céréaliers dérivés du blé, de l'orge et du seigle et a proposé le premier, et à ce jour, l'unique traitement de la maladie, le RSG [1, 2, 3].

La MC étant une affection dont les mécanismes n'ont pas toujours été bien établis, sa définition a connu plusieurs évolutions.

Jusque dans les années 1950, il s'agissait d'un syndrome de malabsorption en l'absence d'infection [4]. le pédiatre hollandais Dicke montrait dans sa thèse de doctorat que l'état des enfants cœliaques s'améliorait de façon spectaculaire par l'exclusion de toutes les farines de froment, de seigle et d'avoine, qui sont substitués par les amidons de maïs et les farines de riz.

Lors de l'introduction de biopsies per-endoscopiques, la définition se fit un peu plus précise.

En 1969, lors de la 1^{ère} conférence internationale sur la MC, Booth et Dowling ont donné une définition sur laquelle tous les participants se sont mis

d'accord : «la maladie cœliaque est un syndrome de malabsorption avec une biopsie du grêle anormale, réversibles sous RSG» [5].

Durant la même période, la société européenne de gastroentérologie pédiatrique et de nutrition (ESPGAN) a proposé des critères stricts de la maladie donnés par Meuwlisse en 1970 [5]:

1. Syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse sous régime normal.
2. Guérison clinique avec réparation des lésions histologiques sous régime.
3. Rechute clinique et/ou histologique après réintroduction du gluten.

En 1990, Walker Smith a attiré l'attention sur le fait que ce dernier critère n'était pas dépourvu de risque et qu'il nécessitait plusieurs biopsies, ainsi, cette dernière épreuve n'était pas essentielle [6].

En 1991, Trier définit la MC comme «une maladie chronique dans laquelle il y a une lésion caractéristique mais non spécifique de la muqueuse du grêle, avec altération de l'absorption des nutriments par le grêle atteint. Cette lésion s'améliore après exclusion des prolamines de blé, orge seigle et avoine» [7]. A noter que l'avoine s'est révélée non toxique.

Cette définition spécifie que la sévérité de la malabsorption dépend de la longueur du grêle atteint et suggère ainsi que la présentation clinique varie de la forme sévère à la forme latente ou silencieuse en passant par des formes paucisymptomatiques.

La MC silencieuse correspond à une atrophie villositaire chez un sujet asymptomatique, la biopsie jéjunale se fait alors dans le cadre d'une étude familiale ou lors d'un dépistage chez un sujet atteint d'autres maladies autoimmunes.

La MC latente est suspectée chez des sujets génétiquement prédisposés qui présentent des anticorps antiendomysium et anti-réticuline sériques avec une architecture villositaire normale et avec une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE).

Actuellement, on tend à substituer au concept de MC celui d'entéropathie sensible au gluten qui correspond à une réponse immunitaire muqueuse inappropriée aux protéines du gluten survenant chez un sujet génétiquement prédisposé et pouvant se traduire sur le plan histologique par une anomalie pouvant aller d'une discrète lymphocytose intra-épithéliale à une atrophie villositaire totale .

1.3 Épidémiologie de la maladie cœliaque

1.3.1 Spectre de la maladie cœliaque

Classiquement, la MC est définie par l'existence d'une entéropathie se manifestant par une diarrhée chronique avec retentissement nutritionnel en relation avec une atrophie villositaire totale ou subtotale avec hyperplasie des cryptes à la biopsie intestinale, se normalisant après mise au RSG [8].

Le modèle actuel (Figure 1) considère que, à un certain moment de l'évolution, la MC s'exprime peu sur le plan clinique [9,10].

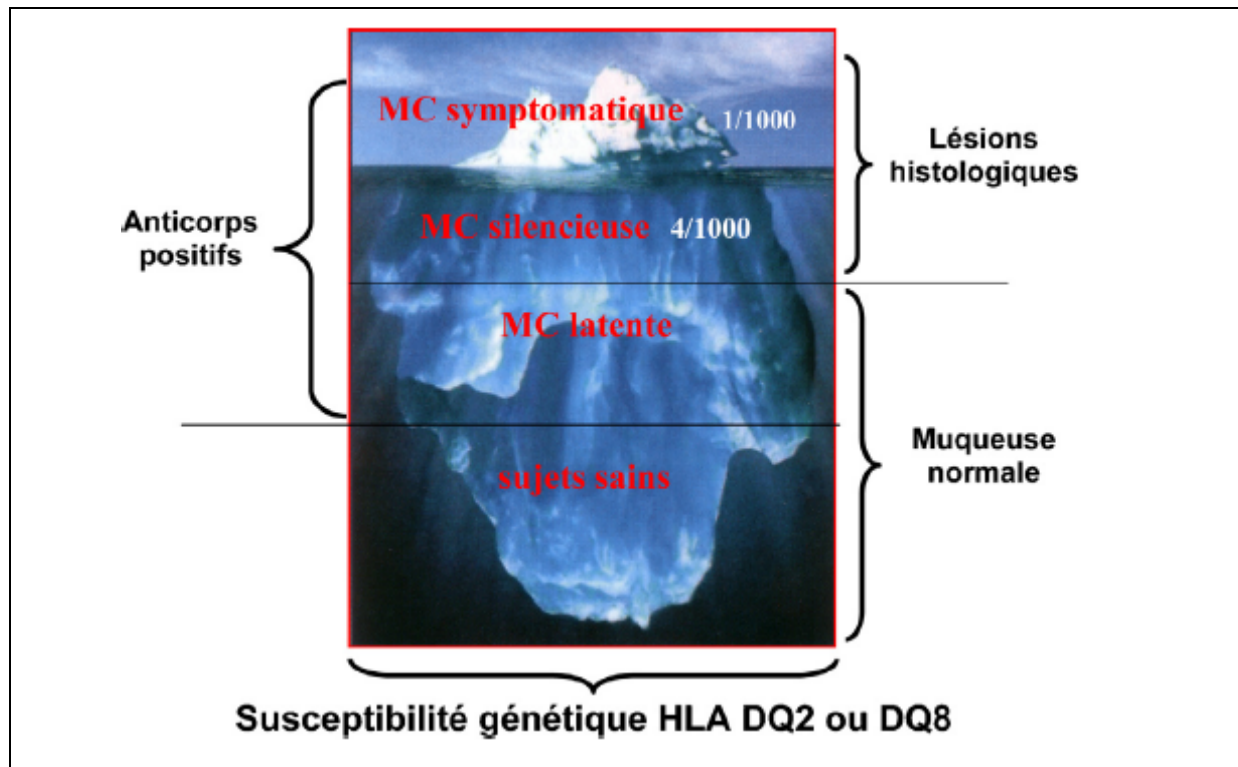


Figure 1 : Modèle de l'iceberg. D'après Fasano et Catassi .[10]

La MC latente précède ainsi le diagnostic de MC active, ou fait suite à un RSG bien conduit. Pendant cette phase, la biopsie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire, mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale [11,12] et les auto-anticorps spécifiques sont présents. Les études prospectives ont montré chez ces sujets l'apparition progressive de symptômes et de lésions intestinales signant le passage à la forme active de la maladie [13-15].

Cette forme active de la maladie est caractérisée par la présence de symptômes intestinaux ou extradigestifs, d'une AV avec hyperplasie des cryptes et d'auto-anticorps circulants. Les formes atypiques, faites de symptômes extradigestifs ou digestifs mais non spécifiques, sont les plus fréquentes [10].

La MC 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 [16-18] ou un déficit de taille chez l'enfant [16,19].

Ces formes peuvent s'accompagner de déficits nutritionnels en oligoéléments, minéraux, ou une ostéoporose [11,20]. Elles peuvent probablement évoluer vers l'apparition de lymphomes [21] ou de troubles neurologiques [22,23].

1.3.2 Prévalence

La prévalence, proportion de sujets atteints de la MC dans une population à un moment donné, dépend des critères diagnostiques utilisés. Chez l'enfant, elle se situe entre 1/285 et 1/77 en Suède [24,25], entre 1/99 (atrophie villositaire) et 1/67 (anticorps et HLA) en Finlande [26], entre 1/230 et 1/106 en Italie [18,27]. Des chiffres similaires ont été rapportés en Australie, Nouvelle-Zélande, Argentine [28]. Aux États-Unis, l'incidence cumulée de la présence d'IgA anti-transglutaminase à l'âge de cinq ans est de 1/104, tandis que chez l'adulte, la prévalence varie de 1/1750 en cas de forme active [30] à 1/105 pour la positivité des auto-anticorps [31]. La prévalence augmente également avec l'âge, dépassant 2 % après 50 ans [32].

Les chiffres de prévalence rapportés varient également selon la population étudiée et le type de recrutement du centre faisant l'étude. La fréquence serait trois fois plus importante chez les hispaniques américains que les blancs non hispaniques. Des incidences proches de celles de l'Europe ou les États-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde [28].

En revanche, la MC est quasiment inconnue en Asie du sud-est et en Afrique noire. Dans les pays occidentaux, la prévalence de la MC est globalement proche de 1 % dans la population générale, mais elle est de 3 à 6 % chez les diabétiques de type I, d'environ 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 [33].

Les chiffres de prévalence rapportés peuvent également varier selon le recrutement, allant jusqu'à 50 % chez des sujets pris en charge dans un hôpital tertiaire de référence [33].

Ainsi, la prévalence de la MC active est très variable dans les différentes populations et la majorité des formes atypiques ou silencieuses restent non-diagnostiquées.

En revanche, lorsqu'on tient en compte des formes actives et des formes silencieuses dépistées par les auto-anticorps, la prévalence de la MC dans la population générale est assez comparable, autour de 0,7 à 2 % [28].

Les résultats des études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de MC diagnostiquée, il existerait trois à sept cas non diagnostiqués, et que 1 à 3% de la population en Europe et aux États-Unis peut être touché à un moment de la vie [28].

Au Maroc, selon l'association marocaine des intolérants au gluten la fréquence de la maladie reste mal connue mais on estime qu'elle touche environ 1% de la population (soit 300 000 personnes au Maroc en Mars 2013) en sachant que près de 9 malades sur 10 ignorent leur état faute de détermination exacte.

1.3.3 Incidence

L'incidence, nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, de la MC a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années (Figure 2), passant de deux à trois, à neuf, voire 13 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an [30,34].

Cette augmentation d'incidence avec le temps [35] reflète probablement plus la meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques.

Néanmoins, il existe peu d'études épidémiologiques prospectives renseignant sur la réelle incidence de la MC dans tout son spectre, incluant les formes latentes et silencieuses.

Des différences de prévalence de gènes de prédisposition et des pratiques d'alimentation infantile précoce différentes pourrait expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la MC [28].

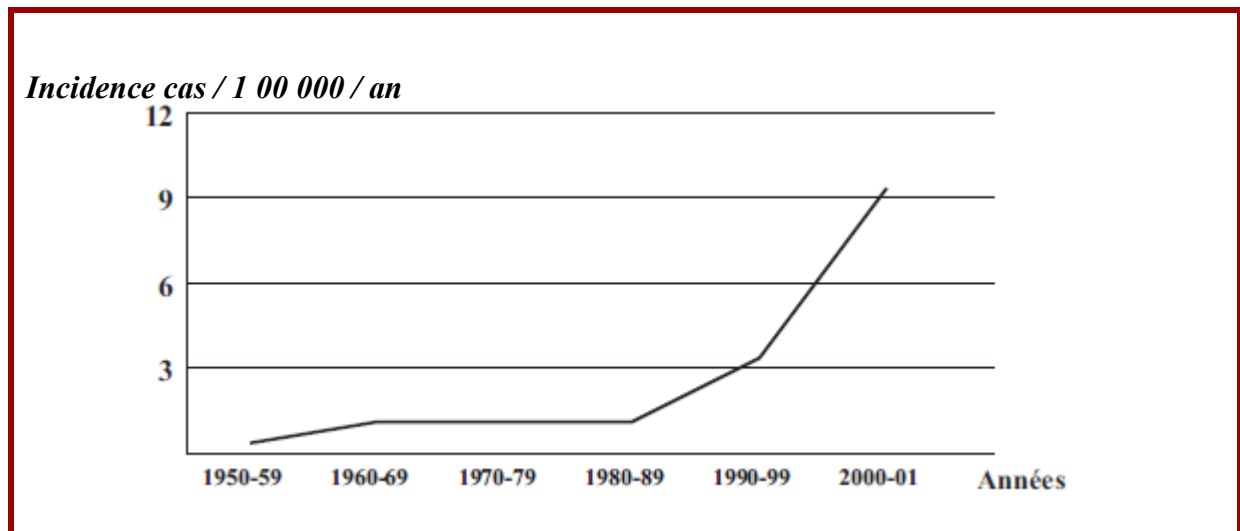


Figure 2 : Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats-Unis depuis 30 ans.
D'après Murray et al [30].

1.3.4 Progression

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 (Figure3). Parmi la population génétiquement prédisposée, 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 troisième âge, certains adultes sont diagnostiqués devant des complications graves, tandis que la majorité restera au stade de maladie cœliaque latente pendant toute la vie.

Le statut homozygote pour HLA DQ2 multiplierait par cinq à 20 le risque d'évoluer vers une maladie symptomatique par rapport aux sujets hétérozygote.

D'autres gènes ont été également impliqués dans la progression de la maladie et la survenue de complications à long terme, notamment CD28/CTLA4/ICOS 2q33, 15q26, IDDM17, 5qter. D'autres facteurs, non génétiques, interviennent également dans l'évolution de la maladie cœliaque en particulier chez le jeune enfant [28].

Les infections intestinales, notamment à adénovirus et rotavirus qui augmenteraient la perméabilité intestinale, l'expression d'HLA DQ et la concentration de transglutaminase tissulaire, favorisent le développement de la maladie. Une exposition à la gliadine in utero ou via le lait de mère, l'allaitement maternel, la dose et l'âge d'introduction du gluten jouent également un rôle important [36].

L'introduction du gluten avant l'âge de trois mois ou après sept mois est associée à une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque sous toutes ses formes [37].

L'allaitement est considéré comme ayant un rôle favorisant l'acquisition d'une tolérance immunitaire, par ses facteurs immunomodulateurs et/ou la présence de faibles quantités de gliadine issue de l'alimentation maternelle.

Les conseils actuels sont d'introduire le gluten en faible quantité entre l'âge de quatre et six mois pendant la poursuite de l'allaitement maternel. Sous RSG strict, on observe une régression de la forme active de la maladie vers la forme latente. En l'absence de régime, le processus pathologique associant les lésions d'atrophie villositaire intestinale et les stigmates d'auto-immunité sérologiques et/ou intramuqueux, persiste le plus souvent. Il a été montré une augmentation de la mortalité, qui peut être multipliée par deux ou trois dans certaines études,

chez les sujets cœliaques non traités par rapport à la population générale [38], due principalement à des cancers du tube digestif, notamment des lymphomes [22,39]. La survenue de lymphomes est plus fréquente chez les sujets cœliaques exprimant l'antigène HLA-DR3/4 (40 %) que chez les autres patients cœliaques (7 %) ou les sujets témoins (2 %).

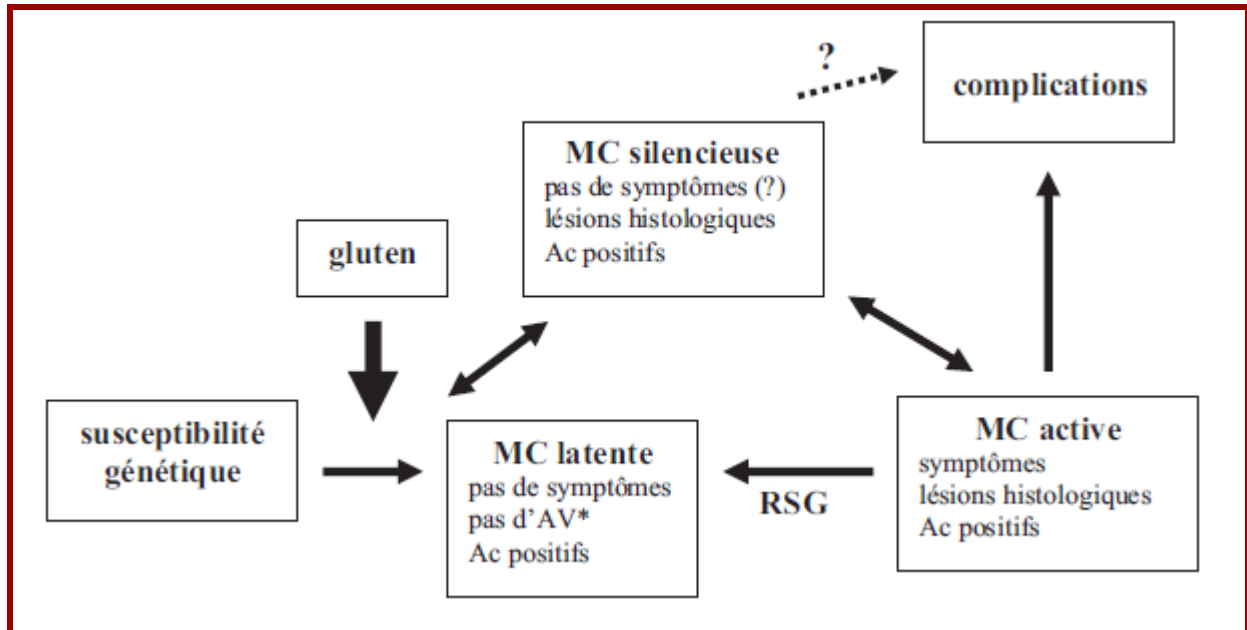


Figure 3 : Histoire naturelle de la maladie cœliaque. (* présence de signes d'activation immunologiques). D'après Rewers .

1.3.5 Conclusion

Les études séro-épidémiologiques ont montré que la MC est une maladie auto-immune systémique d'expression très variable. Son incidence semble en augmentation, en partie liée au meilleur dépistage des formes atypiques ou silencieuses. Divers facteurs génétiques et des pratiques nutritionnelles différentes expliquent probablement les variations dans le temps ou selon les

régions. La prévalence de la maladie toutes formes confondues semble elle relativement stable autour de 1 % dans la population générale. Ces résultats sont le plus souvent issus d'études ponctuelles ou sur des populations limitées ou à partir des banques de donneurs de sang, et il manque d'études prospectives sur de larges populations qui permettraient de préciser la prévalence exacte selon l'âge ou l'histoire naturelle des formes silencieuses de la maladie.

*Mécanisme
physiopathologique
de la maladie*

2 Mécanisme physiopathologique de la maladie

La MC est une pathologie multifactorielle. Sa survenue dépend obligatoirement de l'exposition orale au gluten, mais aussi de facteurs complémentaires comme la prédisposition génétique, de facteurs infectieux mal connus ou de l'introduction trop précoce du gluten dans l'alimentation chez l'enfant.

2.1 Facteurs de prédisposition génétiques

2.1.1 Gènes HLA de classe II

Les gènes HLA de classe II situés sur le chromosome 6 (6p21) rendent compte d'environ 40 % de la prédisposition génétique de la MC. Ces molécules sont exprimées par les cellules du système immunitaire spécialisées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

Ainsi 90 à 95 % des patients expriment l'hétérodimères HLA-DQ2 constitué d'une chaîne alpha codée par le gène DQA1*0501, et d'une chaîne bêta codée par le gène DQB1*02 alors que les autres patients (5 à 10%) expriment l'hétérodimères HLA-DQ8, une molécule plus particulièrement associée au diabète type I et dont les chaînes alpha et bêta sont respectivement codées par HLA-DQA1*0301 et HLA-DQB1*0302 [40] (figure 4). les deux gènes peuvent être hérités en *cis* quand ils sont présents sur le même chromosome parental ou en *trans* lorsqu'ils sont codés par les deux chromosomes parentaux[41].

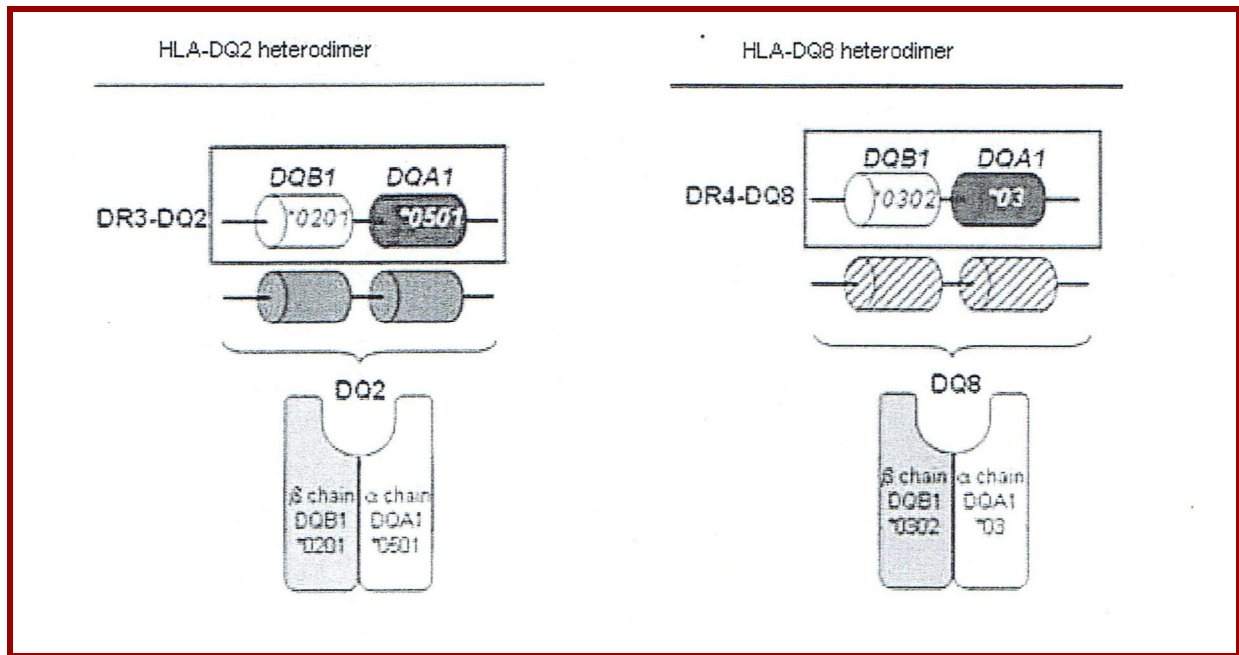


Figure 4: constitution des hétérodimères HLA-DQ2 et DQ8 [41]

Contrairement aux maladies génétiques monogéniques, où la maladie est secondaire à la mutation d'un gène qui altère la structure et donc la fonction d'une protéine, il n'y a aucune altération des molécules HLA-DQ2 /DQ8 chez les patients mais ce sont les caractéristiques structurales des protéines du gluten qui favorisent leurs interactions avec ces molécules et de ce fait leur capacité à activer le système immunitaire.

On estime que 30 à 40% des caucasiens portent le gène HLA DQ 2 ou DQ8, mais moins de 3 % des personnes développeront la maladie.

Pour des personnes présentant un diagnostic incertain de MC, la détermination des gènes HLA peut donc être utile : les sujets ne possédant aucun de ces gènes ont très peu de risque de développer la maladie.

Comme les gènes HLA-DQ2/DQ8 peuvent être présents sans expression de la maladie, le point de vue actuel est que la pathogenèse de la MC est le résultat d'interactions entre facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux [42].

2.1.2 Gènes non HLA

Plus de 60% de la prédisposition génétique n'est pas expliquée par la liaison aux molécules HLA. Un nombre important d'études génétiques ont suggéré la contribution de nouveaux loci. Sur 21 nouveaux loci associés au diabète de type I et 11 loci associés à la MC, sept sont partagés par les deux maladies.

Parmi les gènes impliqués, on retrouve entre autres :

- MICA et MICB : impliquées dans la réponse immunitaire innée. Ce sont des molécules surexprimées sur les villosités des entérocytes dans la MC en réponse à l'IL-15, une cytokine induite par l'exposition à certains peptides de gliadine. MICA se lie et régule les récepteurs NKG2D, ce qui aboutit à la destruction des entérocytes. Des variations génétiques dans MICA et MICB pourraient contribuer à l'augmentation du risque de la MC chez les individus porteurs de l'hétérodimère HLA-DQ2 ou DQ8 [43].

- Région 4q27 : celle-ci contient les gènes codant pour l'IL-2 et l'IL-21, deux cytokines produites par les lymphocytes T. L'IL-2 est une cytokine impliquée dans l'activation et la prolifération des cellules T. L'IL-21, est une cytokine qui stimule la prolifération des cellules B, T, et NK ainsi que la production d'interféron γ [44].

- CTLA-4 (région chromosomique 2q33) est un gène impliqué dans la régulation de l'activité des cellules T. Il fonctionne comme un régulateur négatif de l'activation des cellules T et entre en compétition avec les molécules de co-stimulation (CD80, CD86) pour la fixation sur le récepteur CD 28 [45].

Enfin, parmi les différents variant identifiés récemment, l'un des potentiellement plus intéressants pourrait être une insertion-délétion de 32 paires de base dans le gène codant pour CCR5. Ce variant protecteur induit une perte d'expression du récepteur CCR5. Celui-ci joue un rôle clé dans la migration des lymphocytes à travers sa liaison à des chimiokines synthétisées par les cellules épithéliales et au cours de l'inflammation. RGS1 est un régulateur des protéines G impliquées dans la signalisation des récepteurs de chimiokines. La chimiokine Rantes, ligand de CCR5, est induite par l'IL-15, qui prend une place croissante dans la pathogénie de la MC notamment à travers des effets sur l'accumulation des lymphocytes intraépithéliaux (IIE) dans l'épithélium intestinal. Quel que soit l'intérêt de ces études génétiques qui confortent l'hypothèse d'une dysrégulation immunitaire, l'ensemble des variants observés ne rend compte que très faible partie de la prédisposition génétique [46].

2.2 Facteur environnemental : le gluten

2.2.1 Définition

Le gluten est un mélange de protéines présent dans les céréales telles que le blé, l'orge et le seigle. Il est aussi trouvé dans l'avoine, bien que plusieurs études suggèrent que l'ingestion d'avoine est sans danger pour les patients. Cependant, l'éviction de l'avoine de l'alimentation est préférable sachant que de nos jours, l'avoine commercial est souvent contaminé par le blé ou du seigle.

Les protéines du gluten sont composées de deux fractions :

Les gluténines : insolubles dans l'eau mais soluble dans des solutions acides ou basiques. On distingue les gluténines de haut poids moléculaire et les gluténines de bas poids moléculaires.

Les prolamines : il s'agit de la fraction toxique du gluten. Les prolamines sont séparées selon leur chaînes N-terminale, leur taille et leur mobilité électrophorétique en α , γ et ω -gliadines. Les prolamines du blé qui se nomment les gliadines, ont été les plus étudiées et l'activité toxique la mieux établie concerne la famille des α -gliadines. Les prolamines toxiques dans les autres céréales ont pour équivalent : les sécalines pour le seigle et les hordénines pour l'orge. Ces protéines sont solubles dans l'alcool [47] (figure 5).

Le gluten est responsable de la plupart des propriétés viscoélastiques de la farine de blé, et son absence peut entraîner un pain qui présente une texture friable après la cuisson. C'est un constituant majeur de l'alimentation de l'homme. Après le sucre, c'est peut-être la seconde substance alimentaire la plus répandue dans la population occidentale [48].

2.2.2 Rôle pathogène du gluten

Les protéines « toxiques » pour les patients sont les protéines de stockage du blé, d'orge et du seigle, riches en résidus proline (15 à 30%) et glutamine (37 à 56%), d'où leur nom de prolamines. Ces protéines forment de nombreux ponts disulfures intrachaînes permettant la formation de larges agrégats stabilisés par des liaisons hydrogène entre segments riches en glutamine. Cette caractéristique explique la toxicité pour les patients car leur structure compacte leur permet de résister à la protéolyse complète par les enzymes gastriques et pancréatiques [49].

Enfin, les résidus proline présents dans les peptides dérivés des prolamines leur confèrent une structure tridimensionnelle leur permettant de se fixer avec une grande affinité aux molécules HLA-DQ2/8. Ces données expliquant l'interaction sélective entre le principal facteur génétique de prédisposition et le facteur environnemental déclenchant, font de la réponse des lymphocytes T CD4+ intestinaux spécifiques du gluten, la pierre angulaire de la pathogénie de la MC [45].

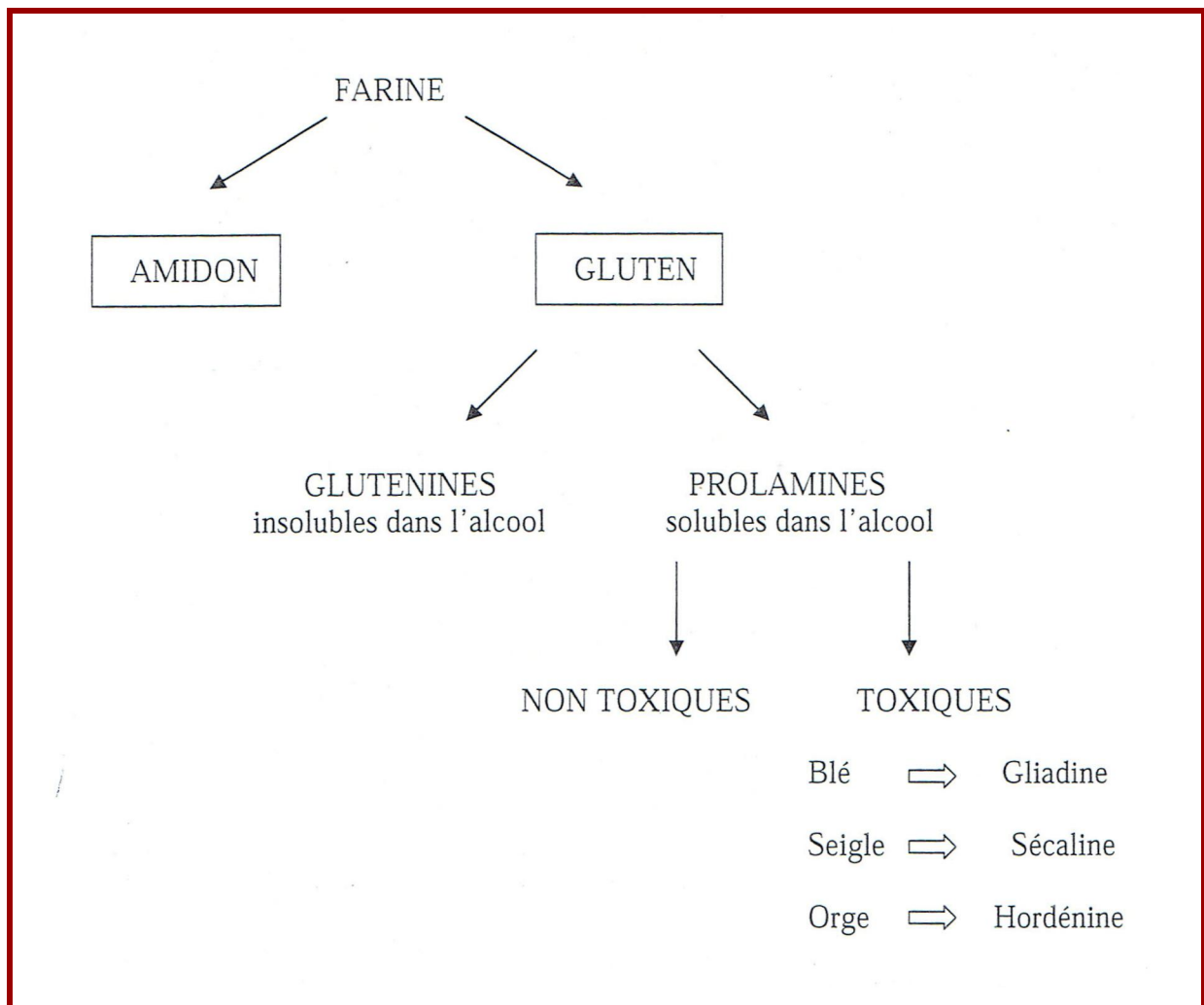


Figure 5: Composition de la farine [47]

2.3. Autres facteurs

2.3.1. L'allaitement maternel

L'allaitement maternel serait associé à un risque réduit de MC chez le nourrisson et le jeune enfant. Le rôle de l'alimentation du nourrisson sur le développement de la MC a été intensément débattu depuis la fin des années 1980, et a abouti à une recommandation par l'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). Ce comité recommande actuellement que de petites quantités de gluten soient progressivement introduites entre l'âge de 4 et 7 mois pendant l'allaitement.

L'allaitement pourrait favoriser la tolérance immunitaire, par l'apport de molécules immunomodulatrices ou de faibles quantités de gliadine provenant de l'alimentation maternelle [50,51].

2.3.2. Les infections virales

Une étude prospective a montré que la fréquence des infections à rotavirus, la cause la plus courante des gastro-entérites infantiles, représentent un facteur de risque indépendant pour la MC chez des individus génétiquement prédisposés. Des infections à rotavirus modifient la perméabilité intestinale et l'équilibre des cytokines dans la muqueuse intestinale, ce qui pourrait améliorer la pénétration de peptides du gluten.

2.4. Mécanismes immunologiques

2.4.1. Réponse immunitaire adaptative

Les peptides du gluten non dégradés dans la lumière intestinale, se retrouvent au niveau de la muqueuse intestinale et sont alors pris en charge par la transglutaminase tissulaire (tTG). La présence de motifs répétés riches en glutamine et proline fait, en outre, des protéines du gluten un substrat privilégié pour cette enzyme. Il s'agit d'une enzyme multifonctionnelle, présente de façon constitutive dans le chorion intestinal, qui est activée lors d'une destruction tissulaire et qui participe à la réparation tissulaire en permettant la formation de ponts entre protéines [40]. Elle peut se lier aux prolamines et de ce fait former un néo-antigène susceptible d'être reconnu par le système immunitaire.

Une seconde activité enzymatique de la tTG est la déamidation de résidus glutamine en acide glutamique (figure 6). Cela lui permet d'introduire des charges négatives sur les peptides du gluten, ce qui va augmenter leur affinité pour la poche à peptides des molécules HLA-DQ2/DQ8 et favorisent la formation de complexes stables efficacement reconnus par les lymphocytes T CD4+ [45].

Les lymphocytes T CD4+ spécifiques sont alors activés lors de la reconnaissance des peptides déamidés du gluten, et produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron γ , qui aboutit à l'atrophie des villosités intestinales.

Les lymphocytes T CD4+ activés par le gluten favorisent la production d'IgA spécifiques de la gliadine et de la tTG. La production d'IgA contre des antigènes alimentaires est une réponse protectrice normale. Ces IgA produites

par les plasmocytes du chorion sont transportées à travers les entérocytes par le récepteur polymérique des IgA et libérées dans la lumière sous forme d'IgA sécrétoires, qui peuvent bloquer les antigènes dans la lumière, formant ainsi une barrière qui réduit leur contact ultérieur avec le système immunitaire et le risque de réponse allergique. Des études *in vitro* ont suggéré un effet délétère des anticorps anti-tTG sur l'angiogénèse et la différenciation épithéliale, mais la mise en évidence de dépôts d'IgA anti-tTG dans le chorion de patients atteints de MC latente, sans lésion épithéliale, semble plaider contre un rôle pathogène majeur de ces anticorps dans la genèse des lésions intestinales.

Les complexes IgA-gliadine pourraient favoriser le déclenchement de l'entéropathie en stimulant de façon paradoxale l'entrée des peptides du gluten dans la muqueuse. L'hypothèse d'un défaut de la barrière épithéliale favorisant l'entrée du gluten est une hypothèse ancienne dans la MC. Fasano *et al.* ont récemment suggéré, que l'altération de la perméabilité paracellulaire observée dans la MC active contribuait à l'entrée anormale de peptides du gluten [52]. L'entrée des peptides de la gliadine à travers l'épithélium ne se ferait pas par la voie paracellulaire mais par la voie transcellulaire qui serait altérée chez les patients. Les complexes IgA-gliadine se fixent sur le récepteur de la transferrine (CD71) anormalement exprimé au pôle apical des entérocytes. CD71 est connu pour son rôle dans la captation du fer par les cellules. CD71 est le modèle des récepteurs endocytés et recyclés sans dégradation lysosomale. Chez les malades, son trafic intracellulaire dans les entérocytes semble prévenir l'entrée et la dégradation des complexes IgA-gliadine par la voie lysosomale et permettre leur routage protégé rapide de la lumière intestinale dans le chorion. En situation normale, CD71 est exprimé exclusivement au pôle basolatéral des entérocytes.

Au cours de la MC, il est surexprimé et devient détectable au pôle apical. La surexpression de ce récepteur pourrait en faire un cheval de Troie capable de pervertir la fonction normale de barrière des IgA pour favoriser au contraire l'entrée des peptides de la gliadine. En outre, la surexpression de CD71 est induite par une réduction des stocks en fer et/ou une accélération du renouvellement épithélial. Il est intéressant d'observer que les âges électifs d'entrée de la MC (nourrisson, jeune femme) correspondent à des périodes de la vie où des carences en fer sont fréquentes. Ce mécanisme pourrait contribuer à faire basculer une situation de tolérance au gluten vers l'inflammation en apportant au contact des cellules immunitaires du chorion des complexes immuns capables peut-être plus que l'antigène libre d'activer une réponse inflammatoire [45].

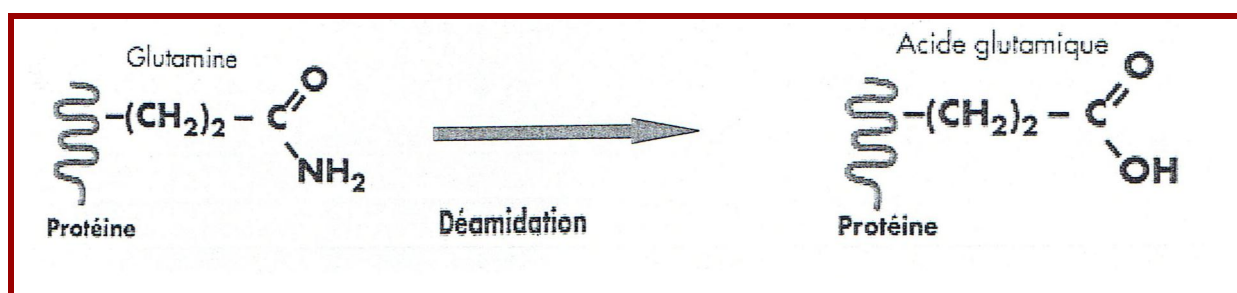


Figure 6 : Rôle de déamidation de transglutaminase tissulaire

2.4.2. Réponse immunitaire innée

2.4.2.1. Le rôle des lymphocytes intra-épithéliaux(LIE)

Une caractéristique de la réaction immunitaire associée à la MC est une hyperplasie des lymphocytes intraépithéliaux (LIE). En outre, les lymphomes T qui constituent la complication la plus sévère de la MC se développent à partir de ces LIE témoignant d'une altération profonde de leur homéostasie.

Ce sont d'une part des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ qui portent un récepteur pour l'antigène de type $\alpha\beta$ et d'autre part des lymphocytes T qui portent un TCR de type $\gamma\delta$. Ce second type de récepteur est exprimé sur une minorité des lymphocytes T dans la plupart des organes lymphoïdes. Son rôle, encore incomplètement cerné, semble la reconnaissance rapide de signaux de stress dans les tissus. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ pourraient ainsi agir comme des sentinelles rapidement mobilisées lors d'agressions tissulaires, un rôle complémentaire des

lymphocytes T $\alpha\beta$ CD4 et CD8 classiques qui interviennent plus tard, après une phase de sensibilisation et d'expansion et permettent une réponse spécifique. Une augmentation du nombre des lymphocytes T $\gamma\delta$ est observée à tous les stades de la MC, y compris dans la MC latente et de façon prolongée après un RSG, ce qui a conduit à proposer leur rôle régulateur [53].

2.4.2.2. Le rôle de l'interleukine IL-15

Des travaux récents ont apporté des indications quant aux mécanismes qui favorisent l'expansion de ces différentes sous-populations de LIE et leur rôle dans l'induction des lésions épithéliales de MC. Un premier mécanisme implique la cytokine interleukine 15 (IL-15) (figure 7). Cette cytokine joue de multiples fonctions à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative. Chez la souris, elle contrôle notamment l'expansion et le recrutement des LIE, et l'activation des fonctions effectrices des lymphocytes T CD8⁺. De plus, sa surexpression favorise l'émergence de lymphomes, un effet attribué à ses propriétés anti-apoptotiques puissantes.

Le second mécanisme implique des récepteurs présents sur les cellules NK qui peuvent être exprimés ou induits également sur des lymphocytes T $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$. L'expression de ces récepteurs serait favorisée par l'IL-15.

Ces récepteurs invariants interagissent dans les tissus avec des ligands dont l'expression est régulée par le stress ou des signaux inflammatoires. Ils permettent ainsi aux lymphocytes NK mais aussi aux lymphocytes T qui les expriment d'assurer une fonction qui s'exerce en particulier par une activité cytotoxique et permet d'éliminer des cellules transformées ou infectées. Il existe une augmentation massive de la synthèse d'IL-15 dans les entérocytes et les cellules mononuclées du chorion chez les malades. Par ailleurs, une expression accrue de certains récepteurs NK à la surface des LIE et une expression anormale de leurs ligands sur les entérocytes sont observées au cours de la MC. Les études réalisées *ex vivo* suggèrent en outre que ces LIE activés par l'IL-15 peuvent, à travers ces récepteurs NK, lyser les cellules épithéliales exprimant leurs ligands.

En prévenant l'apoptose physiologique qui permet élimination des lymphocytes T activés au terme de la phase effectrice de la réponse immunitaire, l'IL-15 pourrait favoriser l'accumulation des LIE normaux dans la MC et aussi le recrutement des LIE. Enfin, l'IL-15 bloque les effets du TGF- β , une cytokine clé dans le rétrocontrôle des réponses immunes intestinales et plus généralement de l'autoimmunité et prévient les effets immunomodulateurs d'une sous-population de lymphocytes T régulateurs, elle-aussi nécessaire à la tolérance aux protéines alimentaires et au contrôle de l'autoimmunité. Si la contribution de l'IL-15 à la pathogénie de la MC semble de mieux en mieux établie, les mécanismes qui contribuent à sa surexpression sont mal compris [45].

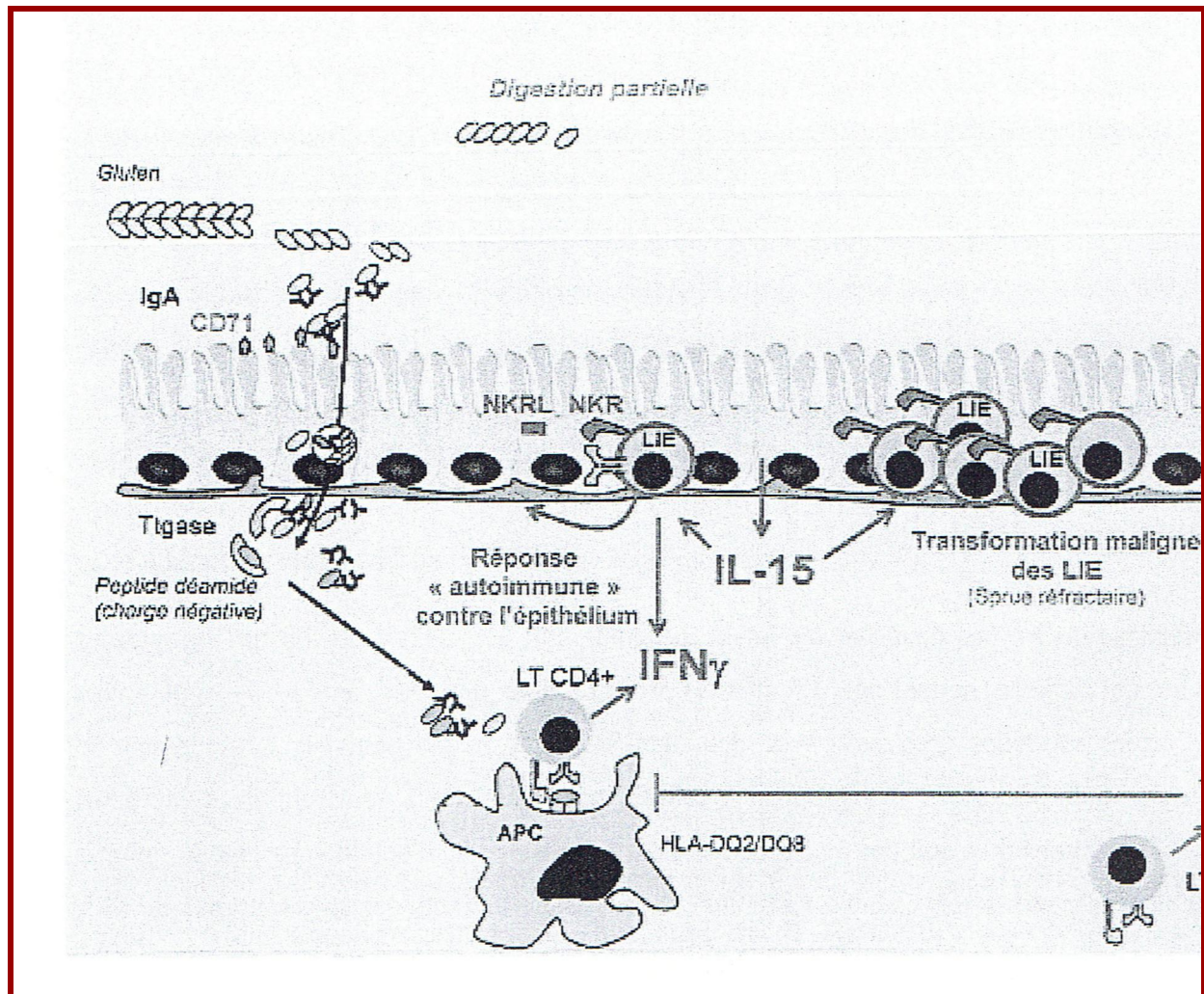


Figure 7: Schéma représentatif des mécanismes immunologiques mis en jeu dans la maladie cœliaque [45]

*Manifestations
cliniques et biologiques
de la maladie cœliaque*

3. Manifestations cliniques et biologiques de la maladie cœliaque

3.1. Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten

La maladie cœliaque est caractérisée par une atrophie villositaire prédominant sur l'intestin grêle proximal, à l'origine de manifestations cliniques de deux types :

-Des signes digestifs associant une diarrhée, qui peut alterner avec des épisodes de constipation, un amaigrissement, des douleurs abdominales ou encore une dyspepsie,

-Des signes extradigestifs consécutifs à la malabsorption, avec de nombreuses perturbations métaboliques comme : un retard de croissance chez l'enfant, une ostéoporose, une asthénie, des crises de tétanie, une anémie ferriprive, des troubles de la coagulation liés à une hypovitaminose K...

Ces différents signes cliniques peuvent être isolés et d'intensité variable. Ainsi en fonction des variations des manifestations cliniques, les intolérances au gluten peuvent être classées en différentes formes :

-Forme classique (ou symptomatique) : elle est l'expression d'une entéropathie sévère révélée par un syndrome de malabsorption regroupant les signes cliniques classiques (diarrhée, amaigrissement, stéatorrhée).

-Formes atypiques (ou pauci-symptomatiques) : elles sont caractérisées par des symptômes digestifs mineurs et des manifestations extra-intestinales révélatrices de la maladie (anémie, épilepsie, infertilité...).

-Formes silencieuses (ou asymptomatiques) : elles sont, d'un point de vue clinique, totalement muettes ou limitées seulement à quelques manifestations non spécifiques (asthénie, troubles dyspeptiques).

-Formes latentes : elles regroupent des patients ayant des taux significatifs d'anticorps circulants associés à la maladie cœliaque, présentant une hyperlymphocytose intraépithéliale sur les biopsies duodénales sans atrophie villositaire déclarée.

Tableau I : *Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten* [54]

Formes cliniques	Signes cliniques	Auto-anticorps	Atrophie villositaire	Marqueurs génétiques
Classiques	+	+	+	+
Atypiques	+	+	+	+
Silencieuses	-	+	+	+
Latentes	-	+	-	+

3.2. La maladie cœliaque de l'enfant

3.2.1 Chez le nourrisson

La MC est l'étiologie principale des diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption du jeune nourrisson. La maladie débute dans les semaines suivant l'introduction du gluten. Compte tenu de nos habitudes alimentaires et de l'éviction systématique du gluten durant les premiers mois de la vie, la maladie débute le plus souvent entre 6 et 24 mois [54].

En quelques semaines, voire en quelques mois, se constitue un ensemble clinique qui associe classiquement une diarrhée chronique, des signes de malnutrition plus ou moins sévères et, à l'examen, un abdomen distendu et augmenté de volume. Le symptôme digestif majeur est la diarrhée avec des

selles qui sont trop nombreuses, trop volumineuses, molles, typiquement « bouse de vache ». Celles-ci sont graisseuses du fait de la malabsorption lipidique et putrides du fait de la malabsorption protéique [55] L'anorexie, plus ou moins sévère, est quasiment constante.

L'état général est rapidement touché : l'enfant est pâle, triste, apathique, irritable. Il prend du retard dans son développement psychomoteur. L'amaigrissement est associé en peu de temps à une cassure des courbes de croissance pondérale puis staturale ; le pannicule adipeux a disparu, les membres sont grêles du fait de la fonte musculaires. Contrastant avec cette maigreur, l'abdomen frappe par l'augmentation de son volume, constatée dans plus de trois quart des cas.

On peut parfois noter une peau sèche et des cheveux cassants et, dans les formes sévères, des oedèmes par hypoprotidémie, ou un rachitisme par carence en vitamine D et calcium. Biologiquement, on note une carence en fer avec anémie hypochrome presque constante et des carences en vitamines liposolubles le plus souvent asymptomatiques [55].

Actuellement, c'est le plus souvent devant un tableau aux traits moins accentués que le diagnostic de maladie cœliaque est suspecté : des selles de qualité irrégulières depuis peu, une diminution de l'appétit accompagné d'un changement de comportement, une stagnation pondérale encore isolée sans retentissement sur la croissance, un abdomen à la paroi encore tonique mais trop proéminent.

3.2.2 Chez l'enfant et l'adolescent

Un diagnostic posé plus tardivement (vers 5-7 ans) fait apparaître généralement une symptomatologie digestive plus estompée, associant des selles abondantes mais peu fréquentes, des douleurs abdominales, un météorisme, des nausées et vomissements [54].

L'alternance avec des phases de constipation peut faire passer inaperçus les épisodes diarrhéiques.

La composante carencielle se manifeste principalement sous forme d'une anémie. Les manifestations extradigestives sont fréquentes : retard pubertaire à l'adolescence, symptômes neurologiques, anomalies de l'émail dentaire...

Le retard statural est important et correspond généralement au motif de consultation [56]. Une atrophie villositaire caractéristique est mise en évidence chez 8 à 20% des enfants venant ainsi consulter pour petite taille.

3.2.3 Les formes silencieuses

Elles correspondent aux situations dans lesquelles on observe des lésions histologiques de la MC et des anticorps anti-endomysium ou transglutaminase alors que le sujet est asymptomatique. Des études de prévalence ont été réalisées utilisant la recherche d'anticorps puis, lorsqu'elle était positive, une biopsie jéjunale. Le diagnostic de la maladie cœliaque a été porté chez 4,59% des 6315 patients, âgés de 11 à 16 ans étudiés par Catassi et al [57]. Ces malades présentaient une atrophie villositaire totale et étaient soit totalement asymptomatiques, soit présentaient des troubles digestifs variés ou une anémie avec une carence en fer. Ces formes silencieuses sont souvent associées à d'autres maladies à composante immunitaire : dermatite herpétiforme qui peut

être considérée comme une manifestation cutanée de l'hypersensibilité au gluten, diabète de type I (1 à 11% des enfants atteints de diabète ont aussi une maladie cœliaque) [60], thyroïdite, arthrite chronique juvénile, néphropathie à IgA, déficit isolé en IgA.

C'est au sein des fratries de malades que les formes silencieuses sont les plus fréquentes, pouvant affecter jusqu'à 10% des apparentés au premier degré.

3.2.4 Le retentissement nutritionnel de la malabsorption intestinale

Les conséquences biologiques de la malnutrition sont, en pratique, les données les plus faciles à recueillir pour orienter le diagnostic vers la maladie cœliaque. Une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/100 mL touche plus d'un tiers des enfants. La carence en folates est quasi constante (environ 95% des cas) à la phase active de la maladie.

Les malabsorptions de la vitamine D et du calcium sont responsables des anomalies du métabolisme phosphocalcique, habituelles dans la forme complète de la maladie. Les radiographies du squelette mettent en évidence le plus souvent une ostéoporose : les corticales osseuses sont amincies et la trame osseuse est anormalement visible.

Le rachitisme est exceptionnel, la malabsorption de la vitamine D n'étant pas isolée, mais associée à une malabsorption du calcium et à une carence protéique induite par la malabsorption intestinale et l'anorexie.

3.2.5 L'évolution au long cours

En l'absence de traitement, le patient s'expose aux complications des malabsorptions : retard de croissance, ostéoporose, fractures pathologiques, anomalies de l'émail dentaire.

Une étude de Cosnes, sur une population de cœliaques adultes non diagnostiqués dans l'enfance, montre des prévalences augmentées de petite taille (26%), d'ostéoporose symptomatique (5%), de cancer (10%) et de maladie auto-immune (25%) et chez la femme, une prévalence plus élevée d'hypofertilité et de petit poids de naissance. La petite taille et l'hypofertilité sont liées à la durée de la période symptomatique pré-diagnostique ; l'ostéoporose et le cancer sont liés à l'âge [59].

Le traitement de la maladie cœliaque est le RSG. Ce traitement consiste à éliminer de l'alimentation les farines de blé, d'orge et de seigle qui sont remplacées par des farines de riz et de maïs. Tous les autres aliments sont autorisés (viandes, poissons, fruits, légumes, laitages...). Sous traitement, les troubles digestifs disparaissent en quelques jours et une reprise pondérale s'opère en quelques semaines. Les anticorps disparaissent en quelques mois et serviront à contrôler l'observance du régime. Cependant, la surveillance au long cours de ces enfants indique qu'une partie notable d'entre eux (25-45%) fait des écarts significatifs au régime, responsables d'une atrophie villositaire bien supportée.

La rechute à l'arrêt du traitement peut prendre des formes variées, avec un syndrome de malabsorption, ou rester asymptomatique. De nombreuses études ont suivi des cohortes de patients présentant une maladie cœliaque chez lesquels un régime normal était réintroduit à plus ou moins long terme. Schmitz a étudié le devenir sur 5 à 25 ans d'adolescents asymptomatiques, avec un régime normal à la puberté et une rechute histologique (atrophie villositaire totale) [60]. Cette étude montre que le maintien du gluten dans l'alimentation n'est pas toujours délétère lorsque la rechute a été cliniquement silencieuse. Bien que la puberté

puisse être retardée d'un an au plus, la taille atteinte à l'âge adulte est, dans cette étude, supérieure à celle qui pouvait être prédite à partir de celle des parents. De fait, la taille des enfants cœliaques revus à l'âge adulte par des gastroentérologues est normale dans la majorité des cas (>80%).

L'étude par absorptiométrie biphotonique de la masse osseuse dans un groupe de jeunes adultes ayant continué alimentation normale après une épreuve de rechute cliniquement et biologiquement bien tolérée, indique cependant que près de la moitié d'entre eux présente une masse osseuse inférieure à la normale. Cette constatation suggère que l'étude de la masse osseuse doit faire partie de la surveillance de ces malades. L'observation d'une diminution de masse osseuse sous régime normal imposerait, en effet, la remise sous RSG.

L'évolution clinique satisfaisante ne permet pas de préjuger de l'évolution des lésions histologiques. Ainsi, dans cette même étude, 35 adolescents ou jeunes adultes sur 50, ayant effectué leur puberté sous régime normal, gardent une atrophie villositaire totale peu ou pas symptomatique. Chez les 15 autres (30%), les lésions histologiques ont régressé : chez 4 (8%) la muqueuse s'est normalisée ; chez 6 (12%) les lésions persistantes étaient minimales ; chez 5 (10%) elles demeuraient notables mais moins sévères que lors de la rechute. Ces observations laissent penser qu'une tolérance partielle au gluten s'est développée au cours des années chez ces sujets.

Si, chez l'enfant, l'évolution à long terme de la maladie se fait dans l'ensemble vers une tendance à une plus grande tolérance clinique au gluten, dont témoigne la diminution des symptômes dans la majorité des cas avec l'âge, il est clair aussi que pour une partie notable des patients, se développe une

tolérance immunitaire [60,61]. Les facteurs qui conduisent à cette tolérance chez certains malades restent obscurs, même s'il est probable que la modération des quantités de gluten ingérées la favorise.

3.3 La maladie cœliaque de l'adulte

Le sex-ratio de la maladie cœliaque de l'adulte est de 2 femmes pour un homme, ce qui pourrait s'expliquer par une révélation clinique plus fréquente du fait des déperditions sanguines liées aux cycles menstruels et aux grossesses [62]. Bien que la maladie cœliaque puisse être diagnostiquée à tout âge, il existe un pic de fréquence à la 4^{ème}- 5^{ème} décennies chez la femme et aux 5^{ème}- 6^{ème} décennies chez l'homme. 60% des malades cœliaques sont diagnostiqués à l'âge adulte et 15% après 60 ans [63]. Des symptômes évocateurs de la maladie seraient déjà présents dans l'enfance chez près d'un tiers des malades [62].

Le diagnostic de maladie cœliaque de l'adulte est souvent facile si les signes cliniques digestifs sont présents et importants, mais il peut être beaucoup plus difficile en cas de manifestations extra-digestives ou de symptômes mineurs.

3.3.1 Forme classique

La forme classique associant des signes cliniques et biologiques de malabsorption du grêle concerne moins de 20% des patients atteints de maladie cœliaque de l'adulte [64]. Les signes les plus fréquents sont une diarrhée avec stéatorrhée, un amaigrissement et une dénutrition, une asthénie et des douleurs abdominales.

Tableau II : *Principales manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte* [62].

Symptômes typiques	Fréquence en % (extrême ou moyenne)
Diarrhée	53-80
Asthénie	61-79
Amaigrissement	41-70
Dénutrition	31-67
Surpoids	37
Constipation	3-33
Nausées/vomissements	18-32
Ballonnement abdominal	18-70
Douleurs abdominales	26-50

Les anomalies biologiques sont la conséquence de la malabsorption :

- Anémie associée à une carence en fer, folates, ou vitamine B12,
- Déficit des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K (II, VII, IX et X), ainsi qu'un allongement du temps de Quick,
- Hypo protidémie avec hypo-albuminémie,
- Hypocalcémie, hypomagnésémie et déficit en zinc.

3.3.2 Formes atypiques ou pauci-symptomatiques

Elles représentent la majorité des formes diagnostiquées chez l'adulte (plus de 50% des cas). Le diagnostic de maladie cœliaque peut être évoqué devant des symptômes digestifs mineurs ou des symptômes extra-digestifs.

3.3.2.1 Symptômes digestifs mineurs

Des troubles minimes du transit, identiques à ceux observés au cours des troubles fonctionnels intestinaux, tels une diarrhée intermittente, des ballonnements ou des douleurs abdominales non spécifiques doivent faire rechercher une maladie cœliaque.

Une authentique maladie cœliaque avec atrophie villositaire a été mise en évidence chez plus de 5% des sujets présentant les critères de ROME II, définissant le syndrome de l'intestin irritable.

Une anémie isolée, le plus souvent par carence martiale (ou par carence en folates ou vitamines B12) est le plus fréquent des signes révélateurs [56]. La maladie cœliaque de l'adulte, même limitée au grêle proximal, pourrait être la cause de 5% des anémies ferriprives.

Une augmentation inexplicée des transaminases, voire une hépatopathie sévère inexplicée [65] ou une aphtose buccale récidivante sont parfois les seuls signes de la maladie. Une surcharge pondérale ne doit pas faire récuser le diagnostic, puisque environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués aux Etats-Unis présentent une obésité [56].

3.3.2.2 Symptômes extra-intestinaux

Des manifestations essentiellement extra-intestinales sont également fréquemment révélatrices de la maladie : déminéralisation osseuse inexplicée, arthralgies, troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carentielle, migraine ou ataxie), cardiomyopathie dilatée idiopathique ou encore troubles de la reproduction (aménorrhée, infertilité, hypotrophie fœtale ou fausses couches à répétition) [56].

Tableau III : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque [64].

Manifestations	Signes cliniques	Origine
Cutanéomuqueuses	Alopécie	Carence en fer
	Aphthose buccale récidivante	Inconnue
	Purpura	Inconnue
	Hippocratisme digital	Inconnue
Génitales	Aménorrhée primaire ou secondaire	Inconnue
	Puberté tardive, ménopause précoce	Inconnue
	Infertilité	Inconnue
	Fausse couche	Inconnue
Neuromusculaires	Crampes, tétanie	Hypocalcémie, Hypomagnésémie
	Atrophie musculaire	Dénutrition
	Ataxie	Déficit en vitamines, autres ?
	Atteinte périphérique	Déficit en vitamines, autres ?
	Epilepsie, calcifications cérébrales	Inconnue
Neuromusculaires	Crampes, tétanie	Hypocalcémie, hypomagnésémie
	Atrophie musculaire	Dénutrition
	Ataxie	Inconnue, déficit en vitamine E ?
	Atteinte périphérique	Déficit en vitamines, autres ?
	Epilepsie, calcifications cérébrales	Inconnue
Ostéo-articulaires	Douleurs osseuses	Déficit en calcium et vitamine D
	Fractures spontanées	Ostéoporose, ostéomalacie
	Arthrite	Inconnue

3.3.3 Formes silencieuses dépistées dans des groupes à risque

Certains patients ont un risque élevé de développer une maladie cœliaque. Il s'agit de sujets atteints de diabète de type I (5 à 10%), de trisomie 21 (10 à 20%), apparentés au 1^{er} degré à des patients atteints de maladie cœliaque (10 à 20%), atteints d'une cirrhose biliaire primitive (6%) ou d'une dermatite herpétiforme (75%) [64]. Le risque de maladie cœliaque est d'autant plus grand chez les sujets atteints de maladies auto-immunes multiples (de 5% à 30%). Un dépistage et un traitement précoce de la maladie cœliaque pourraient prévenir, pour certains auteurs, l'émergence de maladies auto-immunes associées [66], mais ces données restent controversées. Le RSG ne permet pas habituellement la guérison des maladies auto-immunes associées, hormis pour la dermatite herpétiforme [56].

Une maladie cœliaque asymptomatique peut être également observée chez 1 à 5% des patients souffrant d'une ostéoporose idiopathique qui peut être la seule manifestation de la malabsorption intestinale du calcium et de la vitamine D [67].

*Le diagnostic
de la maladie cœliaque*

4. Le diagnostic de la maladie cœliaque

Le diagnostic de MC repose sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. Suspecter une MC doit conduire en premier lieu à chercher des symptômes cliniques ou biologiques évocateurs, puis chercher la présence dans le sérum d'anticorps spécifiques. Si ceux-ci sont positifs ou si la suspicion diagnostique est forte malgré la négativité des anticorps, il est indispensable d'apporter la preuve d'un diagnostic de MC par la biopsie duodénale [68,69].

Jusqu'à récemment, le diagnostic de MC était effectué seulement chez les patients qui présentaient des manifestations cliniques classiques comme les enfants présentant un syndrome de malabsorption. De nos jours, l'apparition de nouveaux tests sérologiques de haute précision et une meilleure connaissance de la part des médecins concernant les manifestations cliniques atypiques, a permis d'élargir le diagnostic au-delà du champ de la pédiatrie. Le diagnostic doit être effectué avant l'introduction du RSG, car celui-ci peut entraîner la négativité des tests sérologiques et l'amélioration nette des lésions histologiques [69].

4.1 Diagnostic sérologique

4.1.1 Cibles antigéniques de la principale auto anticorps

L'implication directe des autoanticorps dans l'étiopathogénie de la MC n'est pas encore clairement établie. Fréquemment associés à la MC, ils ne peuvent pas pour autant être mis en cause directement dans la genèse des lésions intestinales [70]. En effet, certains cas de MC ont été rapportés chez des patients souffrant d'hypogammaglobulinémie sévère [71].

De nombreux autoanticorps ont été décrits comme étant associés à la MC par le passé. En 1986, Karpati et al. décrivent des anticorps anti-jéjunum qui s'avèrent être identiques aux anticorps antiendomysium [72,73].

Clemente et al. décrivent en 2000 l'association entre MC et des anticorps dirigés contre les filaments d'actine [74,75]. Ils manquent de Spécificité dans la MC, mais leur présence témoignerait d'une atteinte muqueuse plus sévère.

Des anticorps anti-calréticuline et anti-énolase ont également été mis en évidence dans la MC tout en restant aspécifiques de la maladie [76-78].

L'étude de leurs cibles antigéniques précises permet de discuter de leur intérêt afin de les utiliser au mieux dans la stratégie diagnostique de la MC.

4.1.1.1 Antigénicité de la gliadine

La rupture de la tolérance orale vis-à-vis du gluten et son rôle délétère dans la MC ont été mis en évidence en 1950 par Dicke, puis par Weijers et van de Kamer entre 1950 et 1970 [79]. Le gluten est la fraction protidique hydro-insoluble de la farine de blé, d'orge et de seigle. Parmi les peptides issus de la digestion du gluten, les gliadines (prolamines du blé) sont les plus toxiques. La présence d'anticorps agglutinants dirigés contre la gliadine dans le sérum de patients atteints de MC est connue de longue date (Berger en 1958) et le développement de techniques sensibles pour rechercher les anticorps antigliadine a confirmé leur intérêt dans le diagnostic de la MC (Unsworth en 1981) [80-82].

4.1.1.2 Réticuline et endomysium

Treize ans après la découverte des anticorps antigliadine (ARA), Seah et al. identifient en 1971 par immunofluorescence indirecte (IFI) sur des coupes de rein, de foie et d'estomac de rat le premier auto anticorps associé à la MC, dont la cible n'est pas une protéine alimentaire mais la réticuline [83-85].

La même année, Alp et Wright détectent ces ARA dans d'autres pathologies comme la maladie de Crohn[86].

En 1983, Chorzelski et al. Mettent en évidence des IgA- anticorps antiendomysium(AEM) , en IFI sur coupes d'œsophage de singe. Ces anticorps sont dirigés contre la substance conjonctive interfibrillaire du muscle [87].

4.1.1.3 Transglutaminase tissulaire de type 2 (tTG)

✓ Une découverte fondamentale

En 1997, Dieterich et al. font une découverte fondamentale dans la compréhension de la physiopathologie de la MC en démontrant que l'antigène cible des AEM est la tTG [88]. Cette enzyme, responsable de la désamination de la gliadine au sein de la lamina propria, représente le chaînon manquant dans l'élucidation du mécanisme de présentation antigénique par les molécules HLA de classe II. Les peptides issus de la dégradation de la gliadine ne présentent à l'état natif qu'une faible affinité pour les molécules HLA. La tTG, en désamidant sélectivement certains résidus glutamine (neutre) des prolamines du gluten en acide glutamique (chargé négativement), provoque les modifications de charge post traductionnelles nécessaires à l'augmentation d'affinité vis-à-vis du sillon à peptide au sein des molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 [89,90].

✓ Pourquoi une telle spécificité d'anticorps anti-transglutaminase ?

La tTG n'est pas immunogène en soi. Elle se lie de façon covalente aux peptides issus de la digestion du gluten lors de la désamidation pour former un complexe [91].

Sollid et al. ont avancé en 1997 l'hypothèse attrayante du concept haptène-carrier pour expliquer la présence d'ATG chez les patients atteints de MC [92]. Dans ce modèle, la liaison de la tTG à un peptide induit la création de néo-épitopes susceptibles d'être reconnus par des cellules présentatrices d'antigènes, permettant par la suite l'endocytose de ces complexes. La dégradation des complexes endocytés aboutit à des peptides qui, une fois apprêtés, peuvent être présentés par l'intermédiaire de molécules HLA de classe II. L'environnement cytokinique issu de l'activation des lymphocytes T spécifiques de la gliadine va non seulement entraîner l'activation du compartiment lymphocytaire B spécifique de la gliadine, mais également celui des lymphocytes B spécifiques de la tTG, sécrétant des anticorps anti-transglutaminase. Certaines équipes évoquent, en plus du concept haptène-carrier, un possible mimétisme moléculaire entre la gliadine et la tTG [93–95].

4.1.2 Intérêt des tests sérologiques dans l'exploration de la maladie cœliaque

Historiquement, le diagnostic définitif de la maladie cœliaque requiert la mise en évidence de signes caractéristiques à la biopsie duodénojunale, et la rémission des signes cliniques et histologiques sous régime strict sans gluten.

Toutefois, depuis une vingtaine d'années, l'exploration de la maladie cœliaque bénéficie de l'aide de marqueurs sérologiques cherchant la présence d'anticorps dont l'association à la pathologie a été démontrée.

Ces tests, permettant de mieux cibler les indications de biopsies et de suivre l'efficacité du régime, ont été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la maladie cœliaque proposés par l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hépatology, and Nutrition en 1990 [84].

Depuis, ils ont largement contribué à mettre en lumière les formes frustes et asymptomatiques de la maladie.

Ces anticorps sont essentiellement :

- Les anticorps antigliadine d'isotype IgG et IgA ;
- les anticorps antiendomysium, particulièrement d'isotype IgA ;
- les anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgA .

4.1.2.1 Les anticorps antiréticuline

Les anticorps antiréticuline ont été parmi les premiers anticorps décrits dans la maladie cœliaque, au début des années 1970 [84].

Recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus hépatiques murins, leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité médiocre, puisqu'ils ne sont retrouvés au mieux que dans 40 à 60 % seulement des cas de maladie cœliaque non traitée [96].

Les performances de ce marqueur ne répondent donc pas aux exigences d'un test de dépistage, et ce test peut être maintenant abandonné.

4.1.2.2 Les anticorps antigliadine d'isotype IgG et IgA

Les dosages des anticorps antigliadine d'isotype IgG et IgA sont très largement utilisés dans l'exploration de la maladie cœliaque depuis 20 ans environ.

Les anticorps antigliadine peuvent être mis en évidence par diverses techniques, mais sont en général détectés par méthodes Elisa (*enzyme linked immunosorbent assay*), présentant différents avantages comme la facilité de mise en oeuvre, l'automatisation, la quantification (en unités arbitraires du fait de l'absence d'étalon international).

Globalement, le dosage des IgA antigliadine manque de sensibilité et de spécificité, alors que la recherche des IgG antigliadine pêche surtout par manque de spécificité.

Le dosage des anticorps antigliadine serait également utile pour suivre la compliance des patients au régime strict sans gluten.

Les IgA disparaissent généralement en trois à six mois sous régime approprié, alors que les IgG persisteraient plus longtemps [97,98].

4.1.2.3 Les anticorps anti-endomysium

Les anticorps anti-endomysium ont été décrits pour la première fois en 1983 par Chorzelski chez des patients atteints de maladie cœliaque ou de dermatite herpétiforme [99].

Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe, dans son tiers inférieur, donnant classiquement une fluorescence en nid d'abeille de la muscularis mucosae. La lecture est toutefois délicate, subjective,

semi-quantitative, et requiert un personnel expérimenté. Compte tenu du coût du substrat, et dans le but de sauvegarder les espèces animales, il a été préconisé d'utiliser des coupes de cordon ombilical humain, mais la lecture et l'interprétation sont encore plus délicates [100].

La recherche des anticorps anti-endomysium d'isotype IgA constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la maladie cœliaque. Ce marqueur présente également une bonne sensibilité, même s'il semble moins performant chez les enfants de moins de deux ans [101].

En 1997, Dieterich montrait que le principal antigène reconnu par les anticorps anti-endomysium correspondait à la transglutaminase tissulaire.

Cette découverte a rendu possible la mise au point de tests sérologiques par technique Elisa, automatisables, susceptibles d'allier la bonne praticabilité des techniques immunoenzymatiques, et les performances diagnostiques des anticorps anti-endomysium[88]

4.1.2.4 Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire

Les premiers tests permettant de doser les anticorps antitransglutaminase d'isotype IgA ont été mis au point à partir de transglutaminase de cobaye, qui présente plus de 80 % d'homologie avec la transglutaminase humaine. Les nombreux essais réalisés ont souligné l'excellente sensibilité de ces tests, associée à une bonne corrélation avec la présence d'anticorps anti-endomysium[102,104].

Les études faisant état de l'intérêt de ce nouveau marqueur pour le suivi de la maladie sont actuellement trop parcellaires pour en tirer des conclusions définitives, même si certains travaux rapportent une diminution des titres des

anticorps anti-transglutaminase chez des patients atteints de maladie cœliaque après RSG [105].

4.1.3 Sensibilité et spécificité des principaux marqueurs

La variabilité lors du recrutement des patients, du choix de la technique et du kit (et donc de la source antigénique), ainsi que des seuils de positivité retenus expliquent les résultats parfois très discordants obtenus par les différentes équipes qui ont comparé la Se et la Sp des principaux autoanticorps utilisés dans le diagnostic de MC (Tableau IV).

Globalement, quel que soit le marqueur utilisé, la recherche d'autoanticorps d'isotype IgA s'avère être plus sensible et plus spécifique que celle d'isotype IgG. Cependant, nous verrons qu'il existe un cas particulier, celui des patients déficients en IgA chez qui l'interprétation des tests sérologiques est plus délicate.

Tableau IV Synthèse des valeurs de sensibilité (Se en %) et de spécificité (Sp en %) pour la recherche des principaux autoanticorps dans la maladie cœliaque. (Selon la HAS 2007).

	Se (%) adultes	Se (%) enfants	Sp (%) adultes	Sp (%) enfants
ARA (IgA)	50–90	65 et 89	93–100	100
AGA (IgA)	64–95	74–95	65–89	83–94
AGA (IgG)	73–100	83–100	70–78	65–98
AEM OS (IgA)	74–100	75–98	97–100	89–98
AEM OS (IgG)	NR	NR	NR	NR
ATG RH (IgA)	100	90–96	100	98–100
ATG RH (IgG)	NR	NR	NR	NR

4.1.4 Test rapide : BIOCARD Celiac Test

Il existe un test de détection rapide de l'auto-anticorps anti-transglutaminase IgA et des IgA totales par une méthode immunochromatographique (type ELISA) à partir d'un échantillon de sang. Il s'agit du BIOCARD Celiac Test des Laboratoires Nephrotek SAS. Il est réalisable par le patient lui-même ou dans un cabinet médical et le prélèvement doit être conservé entre 10 et 27°C. Les globules rouges renferment la transglutaminase native utilisée comme antigène de la réaction.

Deux types de patients peuvent utiliser ce test :

- Les malades suivant un RSG : le test permet alors de vérifier l'évolution de la maladie ;
- Les personnes qui veulent savoir si elles sont intolérantes ou non au gluten. Si le test est négatif, la personne n'est pas intolérante au gluten. S'il est positif, elle doit consulter son médecin pour d'autres investigations.

➤ Contenu du coffret :

- une lingette alcoolisée pour désinfecter le bout du doigt ;
- une lancette pour prélever la goutte de sang ;
- un tube capillaire pour recueillir la goutte de sang ;
- un petit tube contenant la solution tampon qui hémolyse les globules rouges;
- une bandelette réactive ;
- un sparadrap.

➤ Mode d'emploi :

1. Masser et désinfecter le doigt avec la lingette alcoolisée ;
2. Déclencher la lancette sur le côté du majeur pour prélever une goutte de sang ;
3. Placer le capillaire sur la goutte et la laisser monter par capillarité ;
4. Placer le sparadrap si nécessaire ;
5. Déposer le capillaire dans le tube contenant la solution tampon puis agiter ;
6. Placer la bandelette réactive dans le tube ;
7. Lire le test 5 minutes après le dépôt de l'échantillon.

➤ Résultats :

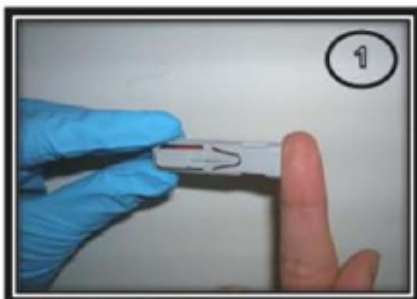
Si la bande témoin placée en haut de la bandelette apparaît, cela signifie que le test fonctionne (présence d'Ig A dans le sang du patient) ;

Si une deuxième ligne apparaît sous la bande test, le test est positif : présence d'anticorps anti-transglutaminase dans l'échantillon et donc forte suspicion de maladie cœliaque ;

Si au bout de 5 minutes (maximum 10), la deuxième bande n'apparaît pas, le test est négatif (figure 8)

Des tests salivaires avec détection des anticorps anti-transglutaminase sont en cours de développement. Ils seront utiles pour le diagnostic et pour le suivi de la maladie. Ils sont pratique et facilement réalisables, mais le diagnostic devra toujours être confirmé par une biopsie.

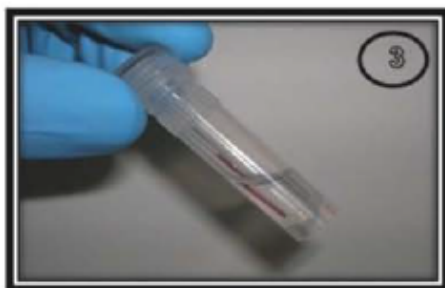
Mode d'emploi Biocard Celiac unitaire



Presser fermement la lancette contre le bout du doigt et appuyer sur le bouton pour effectuer la piqûre



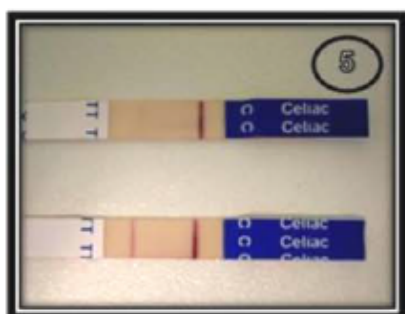
Placer le capillaire à l'horizontale dans la goutte de sang jusqu'à son complet remplissage



Placer le capillaire dans le tube contenant le tampon, fermer le tube et bien agiter



Placer la bandelette test dans le tube
Extrémité bleue en haut
Lire après 5 minutes
Ne pas lire après 10 minutes



1 bande rouge apparaît : NEGATIF
2 bandes rouges apparaissent : POSITIF

Figure 8: Mode d'emploi du Biocard Celiac unitaire

4.1.5 Groupage HLA DQ2/DQ8

La majorité des patients atteints étant porteurs des molécules HLA DQ2, voire HLA DQ8, il peut être intéressant d'effectuer un groupage HLA DQ2 et DQ8, notamment lors de discordances entre les données cliniques, sérologiques et endoscopiques. L'intérêt du groupage HLA DQ2 et DQ8 dans le diagnostic de la maladie cœliaque réside dans sa haute valeur prédictive négative : les sujets non porteurs de ces gènes ont très peu de chance de présenter ou de développer une maladie cœliaque. Le groupage HLA n'est jamais utilisé pour affirmer le diagnostic car la sensibilité du test est trop faible. Il est généralement utilisé chez les personnes asymptomatiques à haut risque de maladie coeliaque (enfants de parents cœliaques, diabète de type 1, trisomie 21...) permettant d'orienter vers une recherche ou non de la pathologie. Il est aussi utilisé pour exclure une maladie cœliaque quand le patient est déjà sous RSG ou pauvre en gluten, ou lorsque le diagnostic est douteux [67].

La présence des haplotypes DQ2 et DQ8 peut être mise en évidence par l'amplification génique à l'aide d'une réaction de PCR.

4.2 Diagnostic histologique

4.2.1 Biopsie intestinale: conditions de prélèvement et Recommandations

Les biopsies, étagées du deuxième et/ou troisième duodénum, sont prélevées lors d'une fibroscopie oeso-gastroduodénale. Quatre à six biopsies sont recommandées idéalement en raison, d'une part, de la distribution hétérogène de l'atrophie[106] et, d'autre part, de l'orientation variable des biopsies dans les blocs de paraffine pouvant conduire à des prélèvements

inadéquats pour le diagnostic (10,7 % dans une large étude multicentrique[107]). Une des difficultés pour le pathologiste est de ne pas porter par excès le diagnostic d'atrophie villositaire en raison de problème d'orientation. La fixation doit être immédiate et ne doit pas être trop prolongée (au maximum de 12 à 24 h). La possibilité récente d'utiliser les techniques de biologie moléculaire sur coupe tissulaire, fixée et incluse en paraffine, rend souhaitable l'utilisation du formol en solution aqueuse de 10 %, tamponnée ou non plutôt que le liquide de Bouin. Les coupes sont effectuées sur plusieurs niveaux (trois minimum), permettant généralement d'obtenir une bonne orientation et une image interprétable. Des colorations par l'hématéine éosine (évaluation morphologique), le Giemsa (recherche d'agent pathogène) et le PAS (recherche d'agent pathogène et quantification de la mucosécrétion) sont systématiquement réalisées. La congélation d'un ou plusieurs fragments est recommandée, notamment en cas de MC résistante au RSG ou de formes compliquées, car elle permet de réaliser des études complémentaires immuno-histochimiques et de biologie moléculaire pour étude de la clonalité. Les biopsies doivent alors être congelées dans l'azote liquide, puis stockées à -80°C [108].

4.2.2 Diagnostic histologique de la maladie cœliaque

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de MC sur une biopsie intestinale associent au niveau de la muqueuse, une atrophie villositaire de degré variable et une augmentation du nombre des LIE (figure 9). Ces deux signes majeurs, bien que non-spécifiques, sont fortement évocateurs d'une MC et sont associés à une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion [108].

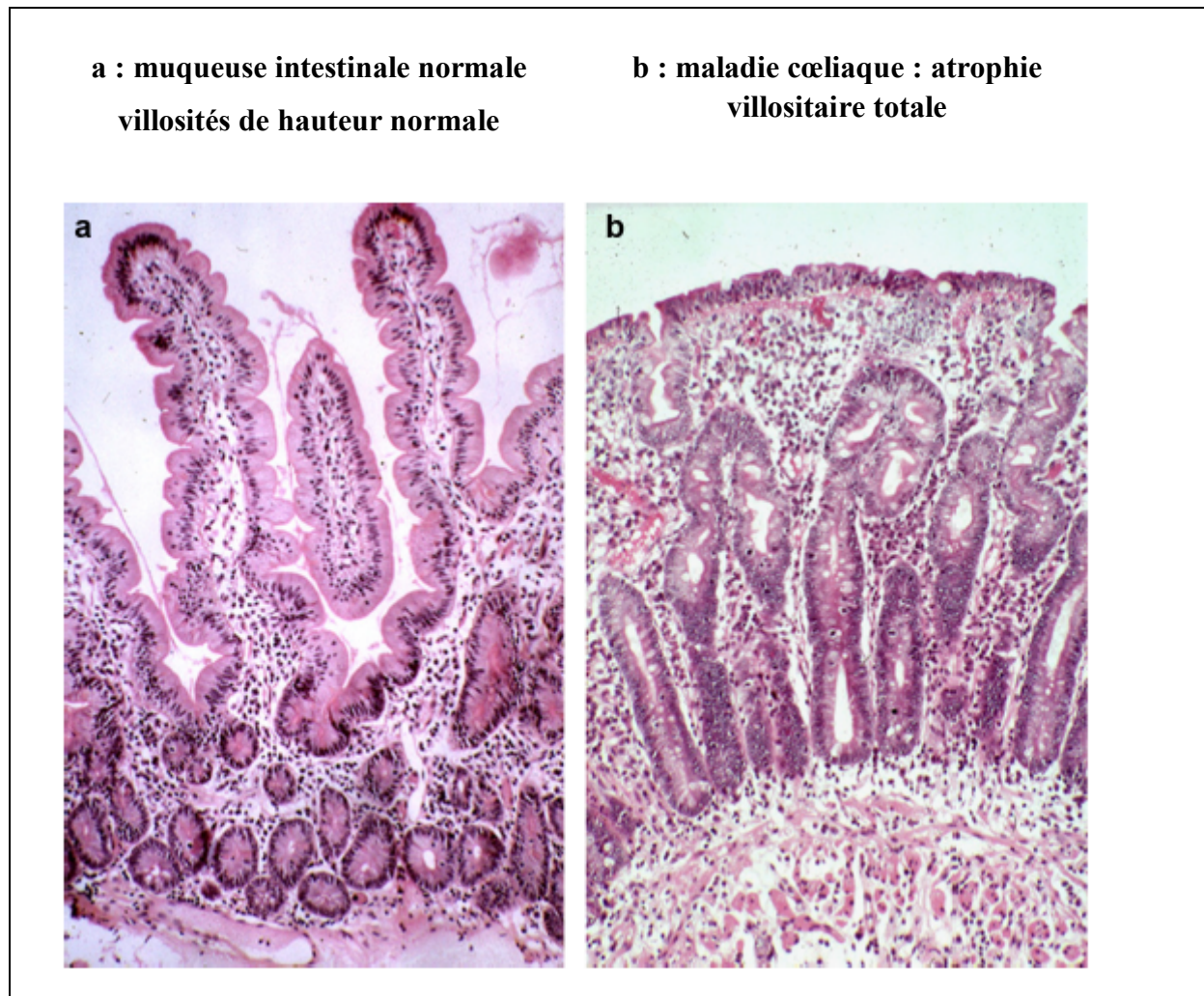


Figure 9 :Aspect histologique de la muqueuse intestinale normale et d'une muqueuse altérée avec atrophie villositaire et hyperplasie cryptique [108].

4.2.2.1 L'atrophie villositaire

L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et à visualiser l'axe cryptes villosités. Une hauteur villositaire normale correspond à un rapport villosités/cryptes de deux à trois [108].

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature. L'évaluation de l'AV est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). La classification de Marsh [109] est la plus utilisée. Elle comporte cinq types (Tableau V). En pratique, dans la gradation des AV au cours de la MC (lors du diagnostic ou dans le suivi), seuls les types II et III de Marsh sont couramment utilisés. La classification que nous utilisons en pratique est simplifiée et intermédiaire aux classifications présentées ci-dessus (Tableau V) [108]. L'atrophie des villosités est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec augmentation du nombre des mitoses.

Tableau V: Classification de Marsh classification de AV [110]

Grade	Histologie		Rapport C/V
I	Muqueuse normale	350-500	<0,27
II	Atrophie modérée (diminution non chiffrée du nombre d'entérocytes)	300-350	0,27
III	Atrophie partielle	150-300	0,27<C/V<1
IV	Atrophie subtotale	50-150	>1
V	Atrophie totale (la muqueuse est plate, les cellules <50 caliciformes sont nombreuses et les entérocytes sont aplatis)	<50	

4.2.2.2 Augmentation du nombre de lymphocytes intra épithéliaux

Dans la MC, l'augmentation des LIE (40 à 150 pour 100 CE), est considérée comme un des critères histologiques majeur et indispensable pour le diagnostic [111]. Les LIE sont augmentés dès les premiers stades histologiques de la MC, avant l'apparition des lésions épithéliales (stade I infiltratif de la classification de Marsh [108,109]. Cette hyperplasie intéresse plusieurs sous-populations de LIE présentes à l'état normal avec une augmentation quasi spécifique de la population de LIE exprimant le récepteur T TCR $\gamma\delta$ (> à 20 pour 100 CE, N < 10)[112,113]. L'augmentation des LIE TCR $\gamma\delta$ est également observée dans la dermatite herpétiforme, les MC asymptomatiques (MC silencieuses)[108], chez les patients atteints de MC devenus tolérants au gluten et chez les sujets sains apparentés partageant l'haplotype HLA-DQ2 [112]. Il peut être utile de réaliser une quantification du nombre de LIE exprimant le TCR δ sur une biopsie pour appuyer le diagnostic de MC dans les cas difficiles sans AV mais cela nécessite d'avoir des biopsies congelées. En pratique, l'étude phénotypique des LIE par un examen immuno-histochimique avec les anticorps CD3 et CD8 est utile soit pour conforter le diagnostic notamment lorsque l'interprétation des lésions est difficile, par exemple du fait d'une mauvaise orientation et/ou de critères histologiques incomplets, soit au cours d'une aggravation de la maladie.

4.2.2.3 Autres critères histologiques

Au cours de la MC, la densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes (essentiellement à IgA), situés préférentiellement à la partie supérieure de la muqueuse, des lymphocytes essentiellement T CD3⁺ CD4⁺ TCR $\alpha\beta$, et des polynucléaires

éosinophiles. Des polynucléaires neutrophiles peuvent être observés. L'intensité de l'infiltration est en relation avec les altérations de l'épithélium de surface. Les entérocytes sont cubiques, dédifférenciés, tassés les uns contre les autres avec parfois une pseudo stratification et une diminution de la mucosécrétion évaluée par le PAS [108].

4.2.3 Diagnostic différentiel

La maladie cœliaque présente un tableau clinique très complexe et changeant. Il existe de nombreuses autres pathologies s'accompagnant de modifications de la muqueuse similaires à celles observées au cours de la maladie cœliaque.

Tableau VI: Autres causes d'atrophie villositaire [114]

LIE augmentés	LIE normaux
Sprue collagène*	Tuberculose
Giardiase	Sida
Sprue tropicale	Déficit immunitaire commun variable
Diarrhée post-infectieuse	Maladie de Whipple
Intolérance aux protéines (lait)	Entérite post-radique
	Maladie de Crohn
	Gastroentérite à éosinophiles
	Maladie immuno-proliférative intestinale
	Entéropathie autoimmune*

() : peuvent être associées à la maladie coeliaque)*

4.2. Stratégie de diagnostic

Pour éviter le retard dans le diagnostic de la maladie cœliaque, il est nécessaire d'adopter une stratégie de recherche de la maladie. Les figures 12 et

13 schématisent l'approche diagnostique chez un patient présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une maladie cœliaque, ou chez un patient dit à « risque » (apparenté au premier degré, diabète de type I,...).

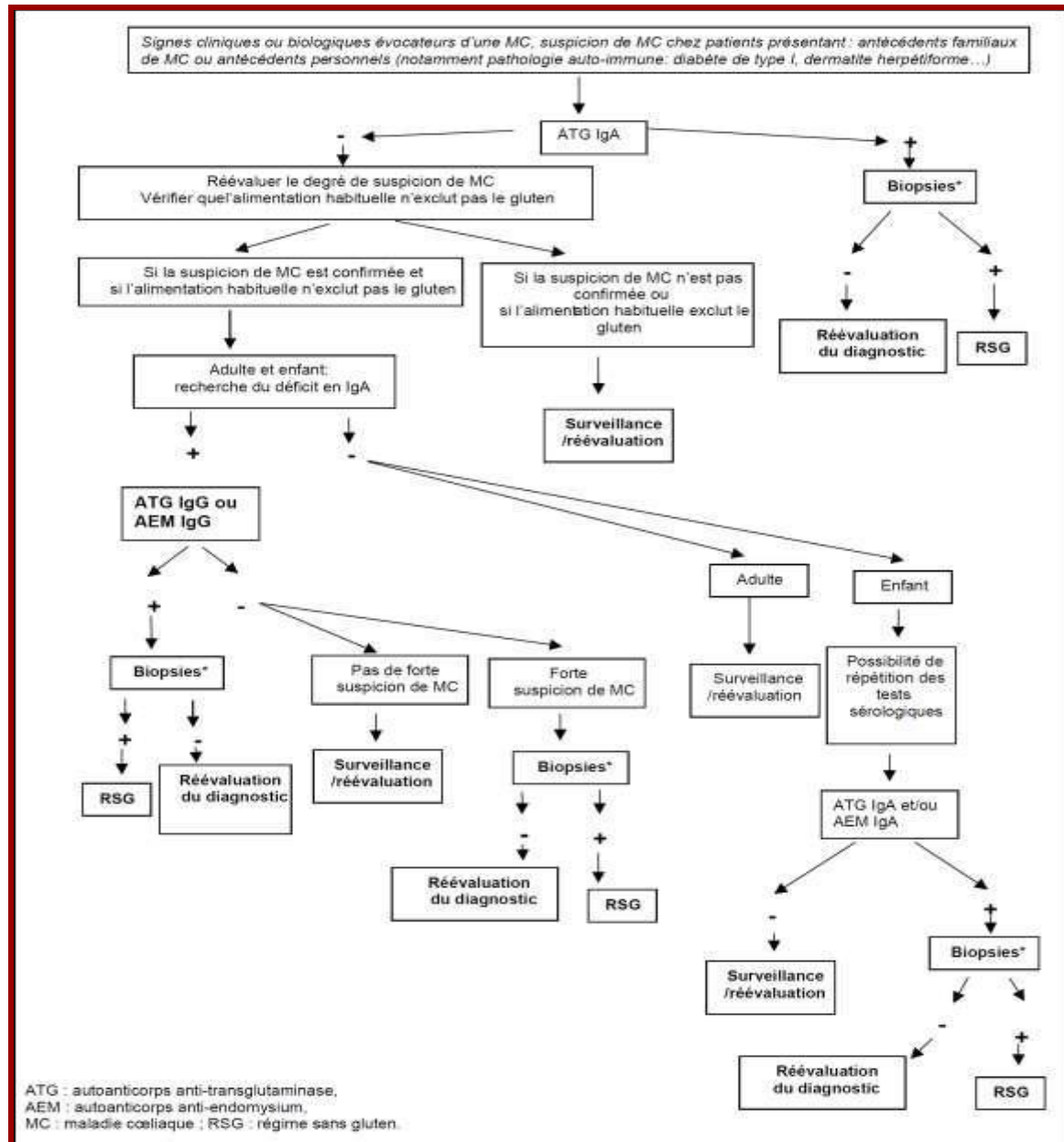


Figure 10: Stratégie diagnostique chez les patients non déficitaires en IgA ou dont le déficit en IgA est inconnu au départ [115].

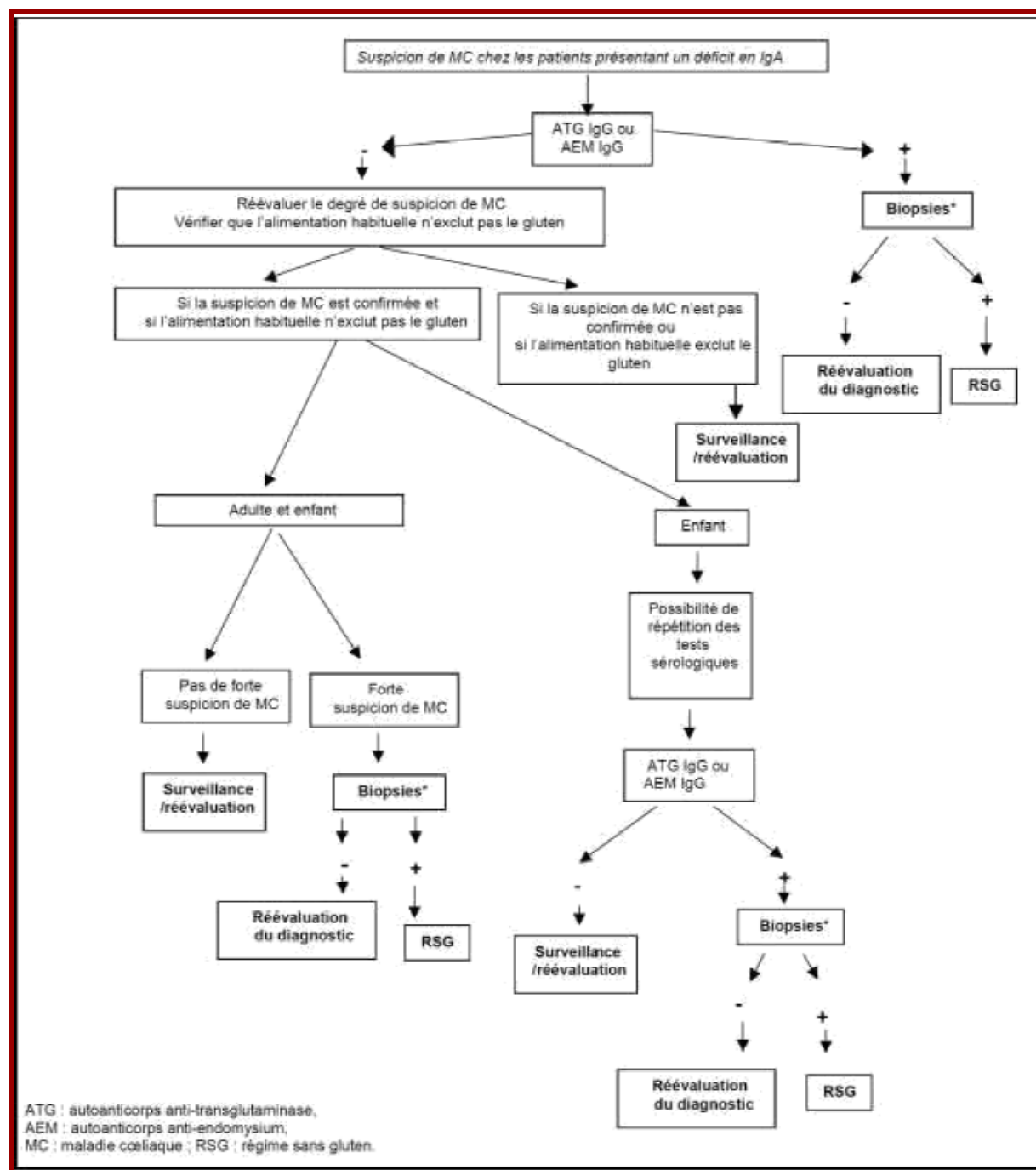


Figure 11:Stratégie diagnostique chez les patients, dont le déficit en IgA est connu au départ [115].

4.3 Autres examens

4.3.1 La capsule endoscopique

La capsule endoscopique est une nouvelle technique endoscopique, élaborée depuis quelques années, et qui a le grand avantage d'explorer différents segments du tube digestif de manière non invasive et très performante.

Il s'agit d'un endoscope miniature contenu dans une gélule qui sera avalée par le patient. La capsule progresse ensuite librement dans le tractus digestif en fonction du péristaltisme intestinal, sans intervention extérieure. Aucune préparation n'est recommandée pour l'étude de l'intestin grêle et le malade doit simplement être à jeun au début de l'examen [116].

Le duodénum, observé par endoscopie digestive haute, peut apparaître tout à fait normal, tandis que des lésions classiques de MC peuvent être découvertes au niveau de l'intestin proximal et distal avec la capsule endoscopique [117]. Dans ce cadre, la capsule endoscopique peut être utile afin de distinguer les lésions dans le jéjunum ou l'iléon au-delà de la portée de l'endoscope standard. La place de la capsule mérite d'être évaluée non seulement dans la démarche diagnostique dans certaines circonstances particulières (dépistage des personnes asymptomatiques, enfants ayant une sérologie positive..) mais plus encore dans le suivi de la maladie à long terme [116].

4.3.2 L'endomicroscopie confocale

Il s'agit vidéo-coloscope, à l'extrémité duquel se trouve un microscope miniaturisé fonctionnant sous balayage laser qui permet de produire des images agrandies jusqu'à 1000 fois. Ce sont de véritables « biopsies optiques » duodénales qui permettent très facilement de visualiser les villosités duodénales

à l'échelle microscopique et de faire le diagnostic d'une atrophie partielle ou totale. L'endomicroscopie apparaît comme très intéressante pour établir *in vivo* le diagnostic de MC et pourrait même s'avérer plus sensible que l'histologie standard, notamment dans les stades précoces de la maladie [116].



Manifestations associées

5. Manifestations associées

Les maladies significativement associées à la maladie cœliaque sont résumées dans cette figure :

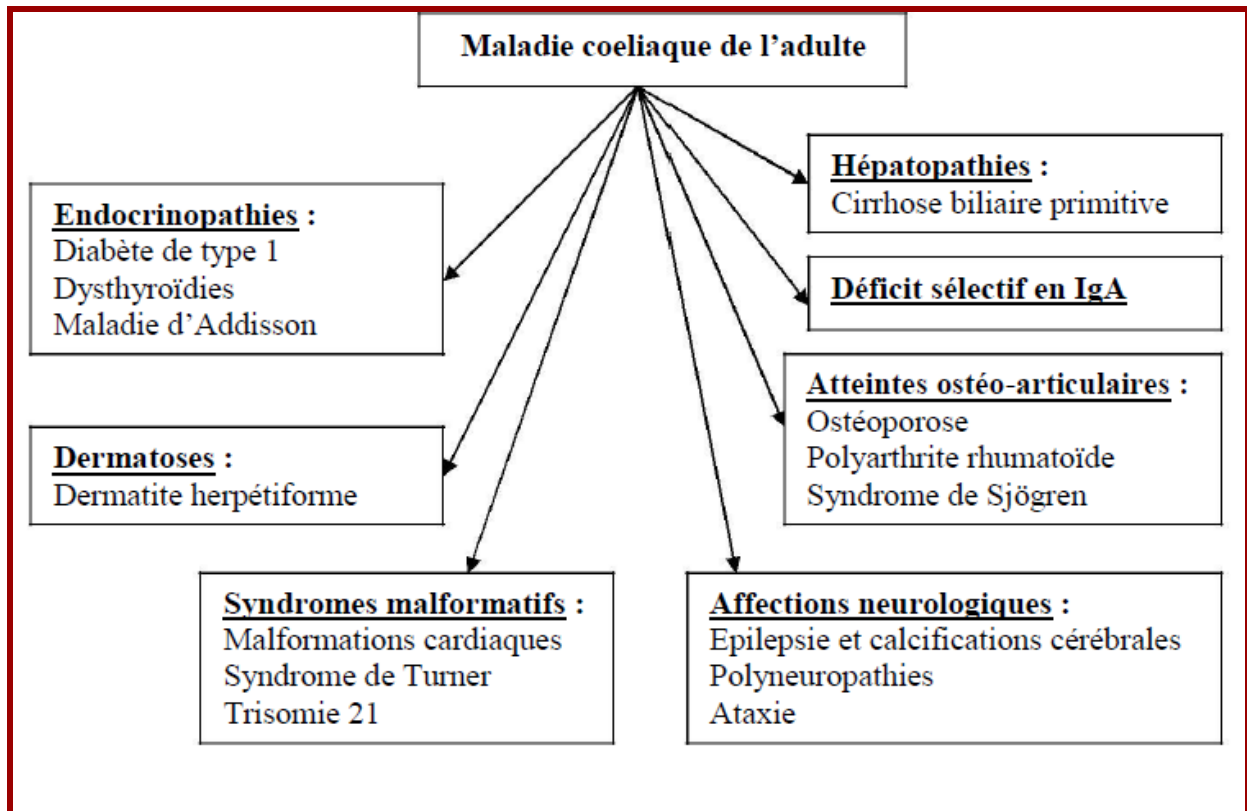


Figure 12 : Principales affections dont l'association à la maladie cœliaque est probable ou certaine.

5.1 Atteintes cutanéomuqueuses

La maladie cœliaque est présente chez 70 à 100 % des malades suivis pour une dermatite herpétiforme. Ces sujets à risque de maladie cœliaque devront bénéficier d'un dépistage sérologique systématique. À l'inverse, la dermatite herpétiforme est rare chez les malades cœliaques. Les lésions caractéristiques vésiculobulleuses et prurigineuses répondent favorablement au RSG. Les

biopsies cutanées montrent des décollements sous-épidermiques et des microabcès des papilles constitués d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les jonctions dermoépidermiques des zones de peau saine sont le siège de dépôts d'IgA. D'autres affections cutanées ont été décrites lors de la maladie cœliaque : aphtes buccaux, alopecie, hippocratisme digital et pyoderma gangrenosum, toutes plus ou moins sensibles au RSG.

5.2 Atteintes endocriniennes

La prévalence du diabète insulino-dépendant (DID) est significativement plus élevée au cours de la MC, estimée à 5 vs 1,5 % dans la population générale. Inversement, plusieurs études ont estimé la prévalence de la maladie cœliaque au cours du DID entre 3 et 4 % [118]. La fréquence de l'intolérance au gluten et son caractère asymptomatique plaident en faveur d'un dépistage sérologique de la maladie chez ces sujets à risque. La thyroïdite d'Hashimoto est également significativement associée à l'intolérance au gluten [119].

5.3 Atteintes neuropsychiatriques

Elles sont rares. Les neuropathies périphériques propres à la MC se distinguent des neuropathies carencielles par leur topographie et leur fréquente résistance au RSG. Les atteintes du système nerveux central se manifestent par des syndromes cérébelleux et des syndromes cordonaux postérieurs [120]. Des cas d'épilepsie avec calcifications intracérébrales ont été décrits. Les troubles psychiques sont plus fréquents à type d'irritabilité, d'anxiété ou de syndrome dépressif rapidement améliorés par le RSG.

5.4 Pathologies hépatobiliaires

Les hépatites auto-immunes, la cholangite sclérosante et la cirrhose biliaire primitive peuvent être associées à la MC [121]. Ces hépatopathies ne sont pas sensibles au RSG. Elles devront être recherchées devant l'existence d'une cytolyse ou d'une cholestase le plus souvent anictérique par le dosage des anticorps antinucléaires, anti-muscles lisses, anti-mitochondries et la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique éventuellement complétée d'une bili-IRM.

Par ailleurs, une augmentation modérée des transaminases peut révéler la maladie. Dans l'étude de Bardella et al. 9,3 % des sujets ayant une hypertransaminémie isolée avaient une maladie cœliaque prouvée histologiquement [122]. Une sérologie de dépistage de la maladie cœliaque doit être réalisée devant une cytolyse isolée avec bilan d'hépatopathie infructueux.

5.5 Troubles génitaux

Il a été observé un risque de prématurité et d'avortements spontanés chez les malades cœliaques non traitées, risque qui disparaît après un an de RSG [123]. Aucune étude n'a mis en évidence de risque de malformations néonatales. L'appareil génital masculin est également concerné avec une plus grande stérilité chez les hommes suivis pour une maladie cœliaque. Il a été récemment démontré que les enfants nés de pères cœliaques avaient un poids de naissance inférieur à la normale [124].

5.6 Syndromes malformatif

Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont montré l'association fréquente entre maladie cœliaque et trisomie 21. La prévalence de l'intolérance au gluten dans la trisomie 21 a été estimée à 6,3 % dans l'étude de

Carnicer et al. Ces chiffres de prévalence incitent à proposer un dépistage systématique de la maladie dans cette population à risque [125,126].

5.7 Déficits immunitaires

La prévalence du déficit sélectif en IgA est d'environ 2,5 % chez les patients atteints de maladie cœliaque, soit 10 à 15 fois plus élevée par rapport à la population générale. La possibilité d'un déficit en IgA est à considérer, car elle peut être source de pièges dans le cadre du dépistage sérologique de la maladie.



Complications



6. Complications

6.1. Complications malignes

Les patients atteints de MC ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité [127]. La prévalence des lésions malignes au cours de la MC non traitée est de 5 à 15%. Il s'agit dans la moitié des cas, de lymphomes malins non-hodgkiniens (LMNH) de siège surtout intestinal, et, dans l'autre moitié, de carcinomes épithéliaux ou d'adénocarcinomes [41]. Outre la prescription d'un RSG, le dépistage des cancers chez les malades adultes devra faire partie d'une surveillance régulière par la mise au point de marqueurs tumoraux fiables, mais également par la pratique d'examens complémentaires réguliers (endoscopiques, histologiques, une échographie abdominale et des examens tomodensitométriques).

6.1.1. Lymphomes

Le risque de développer un LMNH est 3 à 6 fois plus élevé chez les patients atteints de MC par rapport à la population générale [127]. L'âge au moment du diagnostic semble être un facteur de risque critique. La détection d'un lymphome, semble être beaucoup plus élevée chez les patients diagnostiqués tardivement dans la vie [128]. Des études récentes suggèrent que le risque de lymphome diminue, à cause de l'utilisation des tests sérologiques de dépistage [129]. Il s'agit dans la majorité des cas d'un lymphome EATL (enteropathy associated T cell lymphoma), de phénotype T (CD3+/CD8+) exprimant en surface le marqueur CD103, qui se développe à partir des lymphocytes intra-épithéliaux intestinaux.

La plupart des lymphomes dans la MC apparaissent au niveau de l'intestin grêle, ils touchent en particulier le jéjunum. Les lymphomes sont généralement des lésions ulcéreuses ou sténosantes. Le diagnostic peut être particulièrement difficile si des érosions et ulcérations de l'intestin grêle sont présentes [128]. Le pronostic clinique de l'EATL est sombre avec une survie à 30 mois inférieure à 20%. A ce jour, seule l'intensification thérapeutique avec la réalisation d'autogreffes de cellules souches semble efficace [69].

6.1.2. Autres tumeurs

L'adénocarcinome du grêle, normalement rare, peut-être plus souvent présent dans la MC. La plupart se produisent dans l'intestin grêle proximal et peuvent provoquer des saignements ou une obstruction intestinale. Si une résection complète peut être réalisée, le pronostic est meilleur que si un lymphome est présent [128].

Les autres cancers dont la fréquence est augmentée au cours de la MC sont les carcinomes de l'oesophage et de l'oropharynx, le cancer du côlon, le carcinome hépatocellulaire et l'adénocarcinome du pancréas [41].

Chez l'adulte, le RSG bien suivi et prolongé au moins 5 ans diminue de façon significative le risque global de cancer (carcinomes et lymphomes confondus).

6.2. Complications osseuses

La MC non traitée est associée à une diminution de la densité minérale osseuse de 40%. Cette dernière est le reflet d'une malabsorption de la vitamine D et du calcium et d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Le trouble du métabolisme osseux entraîne une ostéopénie ou une ostéoporose. L'ostéopénie est définie par un T score (écart entre la densité osseuse d'un patient et la densité osseuse théorique normale d'un adulte du même sexe) situé entre -1 et -2.5 et l'ostéoporose par un T score inférieur à -2.5.

L'ostéoporose est plus fréquente chez les malades (3,4%) que chez les sujets sains (0,2%). Il existe également une augmentation du risque de fractures qui persiste toute la vie [69]. C'est pour cela qu'un dépistage à l'aide d'une ostéodensitométrie ainsi que des examens de la thyroïde doivent être effectués chez les patients au moment du diagnostic.

Le diagnostic précoce de la MC est également indispensable afin de mettre en place des mesures telles que le RSG qui permet une augmentation de la masse osseuse. Chez les patients atteints d'ostéopénie, cela est souvent suffisant pour normaliser la densité osseuse un an après l'instauration du traitement. Une stratégie importante pour conserver l'intégrité osseuse pourrait être l'adoption d'un mode de vie approprié dès l'adolescence. En effet, la poursuite du RSG est primordial pendant l'adolescence, période clé de la constitution du capital osseux, car le calcium ingéré dans l'alimentation est absorbé par l'organisme et contribue efficacement à la consolidation de la densité osseuse [130]. En revanche, les symptômes n'étant pas complètement améliorés par le RSG, il est conseillé chez les patients présentant fréquemment des fractures ou ayant d'autres facteurs de risque important d'ostéoporose, d'instaurer un traitement à l'aide de biphosphonates pendant un certain temps.

6.3. Complications de la reproduction

Les patientes non traitées ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire.

Il a été démontré que la MC est associée à un risque d'infertilité et de fausses couches récurrentes. La MC non traitée est estimée à l'origine d'environ 3% à 6% de tous les cas d'infertilité de cause inconnue et est un facteur de risque de faible poids de naissance, de retard de croissance intra-utérine, d'avortement spontané, et de travail prématuré. Un traitement approprié avec un régime RSG semble éliminer le risque accru pour l'infertilité et les résultats défavorables de la grossesse.

Les hommes sont également touchés. Des études ont prouvé une augmentation de la fréquence d'hypogonadisme, de dysfonctions sexuelles et d'un sperme de mauvaise qualité avec pour conséquence une augmentation de la fréquence d'infertilité [131].

*Prise en charge
et suivi du patient
cœliaque*

7. Prise en charge et suivi du patient cœliaque

7.1 Les différentes étapes de la prise en charge

La prise en charge initiale de la maladie cœliaque comprend :

- la réalisation d'un bilan clinique et biologique complet à la recherche de signes de malabsorption, et de maladies autoimmunes associées.
- l'instauration d'un RSG.
- la mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et avec une association locale de soutien aux malades cœliaques.
- l'instauration d'un suivi régulier à long terme.
- l'organisation d'un dépistage sérologique chez les apparentés.

Il est recommandé de proposer la première visite avec le gastroentérologue 2 à 3 mois après l'instauration du RSG, et le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement 1 an après l'instauration du régime. 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. En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et 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 [114]. Le point le plus important dans la prise en charge des patients cœliaques est de réussir à maintenir leur détermination à suivre parfaitement le RSG, qui est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et à long terme de la maladie cœliaque.

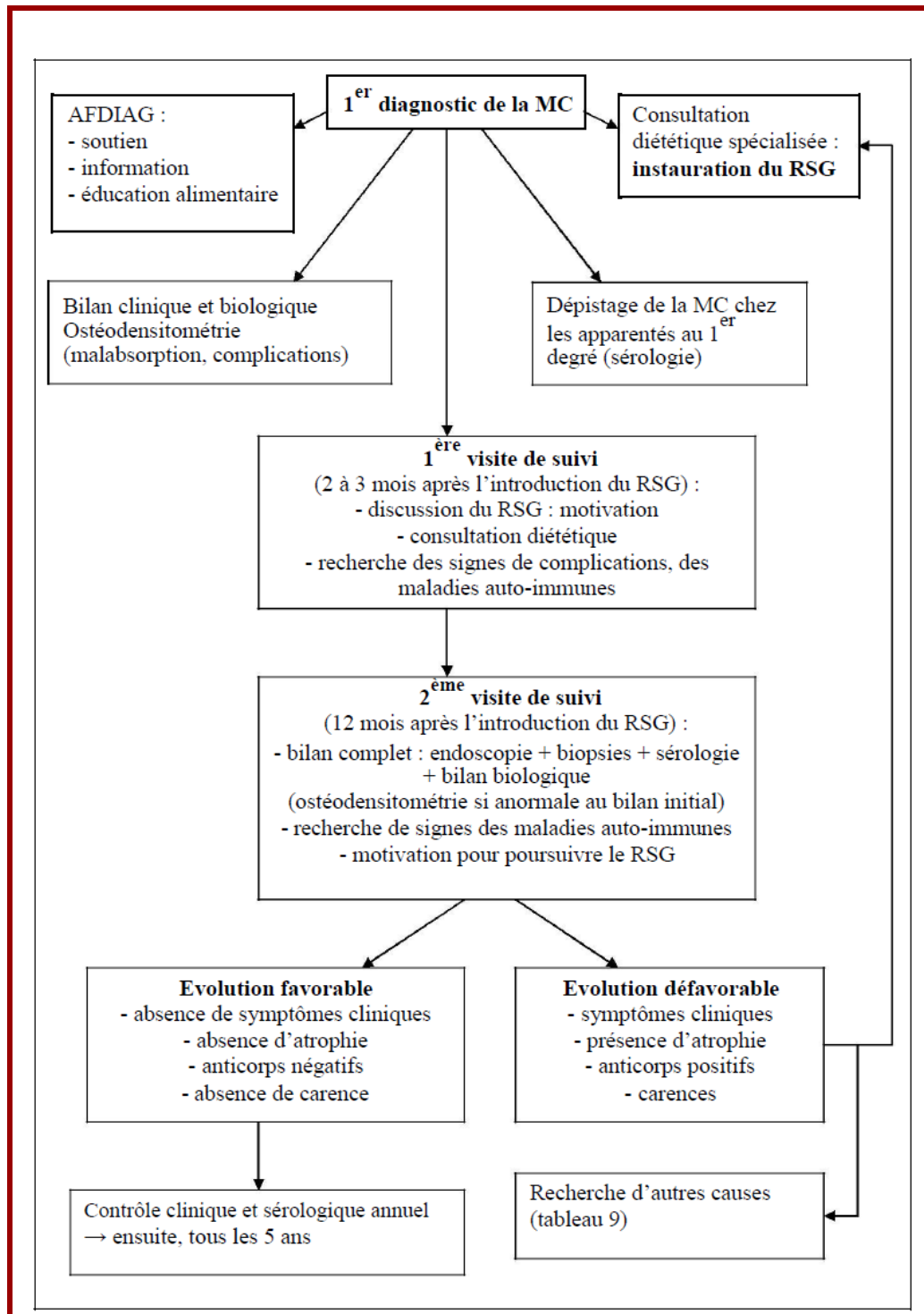


Figure 13 Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques [114].

7.2 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 RSG 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, d'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.

7.3 L'instauration du traitement

7.3.1 Régime sans gluten (ANNEXE I)

Le traitement de la MC est fondé sur le régime sans gluten (RSG) à vie. Le RSG nécessite l'éviction de tous les aliments naturels ou industriels contenant des produits dérivés du blé, du seigle et de l'orge [69].

L'intégration de l'avoine dans un RSG reste un sujet de controverse depuis plus de 30 ans [127]. Malgré les preuves que l'avoine soit bien toléré par la majorité des patients, son intégration dans l'alimentation des malades est encore sujet à débat. L'avoine est une céréale phylogénétiquement différente du blé, du seigle et de l'orge, et son contenu en prolamine est inférieur à celui des autres céréales. Ce n'est que récemment que l'innocuité de l'avoine a été mise en évidence [132]. Sa consommation permet de diversifier le régime, en particulier pour le petit déjeuner et améliore sa qualité nutritionnelle en augmentant la consommation de fibres alimentaires. La peur de la contamination de l'avoine avec d'autres céréales contenant du gluten a restreint son utilisation, mais des produits constitués d'avoine fabriqués à l'aide de systèmes de production strictement contrôlés sont maintenant disponibles sur le marché [44].

La réalisation d'un régime qui serait absolument sans gluten est pratiquement impossible dans une société où l'alimentation est de plus en plus dépendante de l'industrie agroalimentaire. Le gluten est présent partout, que ce soit pour des raisons de texture ou de stabilité, dans de nombreux produits (plats cuisinés, sauces, charcuteries), souvent sous des dénominations méconnues du grand public [133].

Il faut également se méfier d'un abus de produits « sans gluten » issus du blé, ces produits, surtout les plus anciens, pouvant contenir de petites quantités de gluten et conduire à des apports quotidiens de gluten pouvant dépasser les 50 mg. La rectification récente de l'étiquetage des produits sans gluten devrait éviter ce type d'erreur à l'avenir.

Le seuil de sécurité pour le gluten dans les produits sans gluten a été récemment soumis à enquête. Selon plusieurs études [134,135], il semblerait que l'absorption quotidienne de 10-20 mg de gluten par jour soit sans danger, alors qu'un apport de gluten par jour de plus de 200-500 mg (correspondant à des écarts alimentaires occasionnels) semble induire des altérations des villosités intestinales associée à une inflammation de la muqueuse intestinale. Par comparaison, le régime alimentaire normal occidental contient 10 à 20 g de gluten par jour [44].

7.3.2 Evolution de la maladie sous régime

Une alimentation sans gluten tout au long de la vie est un traitement bien toléré qui améliore la santé et la qualité de vie dans la grande majorité des patients atteints de la MC, même chez ceux présentant peu de symptômes [136].

L'effet du RSG est le plus souvent spectaculaire, en particulier chez l'enfant. Au bout de quelques jours, il retrouve son appétit, son entrain, et les selles se normalisent avec une diminution de la stéatorrhée. La reprise pondérale peut survenir dans les jours qui suivent l'exclusion du régime, parfois elle tarde un peu plus. Elle est constante après 3 semaines d'exclusion. Le rattrapage statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral [137].

Chez l'adolescent et l'adulte, le RSG permet l'amélioration des symptômes cliniques, et une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse. Les conséquences nutritionnelles de la malabsorption s'effacent en plusieurs mois, de sorte que, après 12 mois de régime, les principales constantes biologiques sont normales y compris la minéralisation osseuse (l'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez 80% des malades après 12 mois d'un RSG bien suivi) [138]. En revanche, le bénéfice du RSG en cas de troubles de la reproduction n'est pas clairement démontré, mais a été rapporté [123]. Le RSG ne permet habituellement pas la guérison des maladies auto-immunes associées, hormis pour la dermatite herpétiforme [68].

Après 1 à 3 mois de régime, on note une nette amélioration sur un plan clinique et biologique et la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques sont observés après 12 mois de régime. Alors que l'amélioration clinique est rapide, les lésions histologiques s'effacent en quelques mois à quelques années, et peuvent rester incomplètes, en particulier chez l'adulte [140].

Tous les anticorps décrits au cours de la MC voient leurs titres chuter après l'introduction du RSG. Les anticorps EMA et anti-tTG se négativent chez sept patients sur huit dans l'année suivant sa mise en place. Toutefois, il n'existe pas de parallélisme strict entre le taux des anticorps et la repousse villositaire [69]. En effet, si la négativation des anticorps est habituellement associée à la repousse villositaire, cela ne signifie pas que les villosités sont redevenues normales. Si le patient continue à être symptomatique, il ne faut donc pas hésiter à refaire des biopsies même si la sérologie est négative.

7.3.3 Répercussion du régime sur le mode de vie

En pratique, s'alimenter sans gluten demande des changements majeurs dans le mode de vie et les habitudes alimentaires. L'application du RSG est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades, en particulier lorsqu'ils sont cliniquement asymptomatiques [141].

Les cliniciens doivent veiller à ce que les patients aient l'éducation, la motivation et le soutien nécessaire pour respecter ce régime. L'éducation nutritionnelle repose essentiellement sur l'apprentissage de la composition des aliments et la lecture des étiquettes. Pour cela le diététicien aide le malade à :

- Connaître la composition des aliments
- Apprendre à lire les étiquettes, en détectant les dénominations pouvant faire évoquer la présence de gluten.
- Donner des recettes et des conseils culinaires simples pour ne pas « marginaliser » la maladie
- Informer et former l'entourage au RSG pour limiter les risques d'entorse au régime

L'observance ne peut être bonne que si le patient et sa famille deviennent acteur de leur prise en charge. Si le RSG est assez facile à réaliser durant les premières années de vie, celui-ci se complique quand l'enfant fait son entrée à l'école vers 3-4 ans, âge où l'alimentation se diversifie de plus en plus et où les tentations deviennent plus fortes (goûters collectifs, anniversaires, cantine).

Le régime est également particulièrement difficile chez les adolescents. En effet, au collège et au lycée, âge où les adolescents n'aiment pas se différencier, celui-ci est socialement fort contraignant [133]. La surveillance au long cours des adolescents et des jeunes adultes a montré dans plusieurs études qu'une partie significative d'entre eux, 30 à 50 % faisait des écarts au régime, le plus souvent responsable d'une atrophie villositaire sans manifestation clinique [140]. Ce mauvais résultat est en partie expliqué par le caractère très contraignant du régime qui retentit sur la vie sociale, et par l'absence habituelle de traduction clinique immédiate de la reprise du gluten qui peut faire croire à tort que sa consommation est sans danger [69].

Les facteurs qui contribuent à la mauvaise observance du RSG sont :

- l'indisponibilité des aliments sans gluten
- le coût des aliments diététiques sans gluten
- des produits sans gluten qui sont moins agréables au goût
- un soutien insuffisant de la famille et des proches
- l'absence de symptômes après l'ingestion de gluten
- le manque d'informations sur les effets nocifs du gluten sur la santé
- la contrainte que celui-ci impose sur la vie sociale limitant les invitations, les repas au restaurant et les voyages.

En raison de pratiques culturelles, certains groupes ethniques abandonnent aussi ce régime. L'amélioration des connaissances sur la maladie, sur le régime, sur les produits alimentaires contenant du gluten, et sur les complications, sont

susceptibles d'améliorer l'observance du régime. Le rôle d'explication et de persuasion du médecin, du pharmacien et du diététicien est essentiel [142].

7.4 Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

7.4.1 Pourquoi ce rôle ?

Selon la HAS (2007), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) concerne l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients ayant une maladie chronique, dont les pharmaciens. Pour être efficace, l'ETP doit être réalisée par une équipe multi professionnelle et interdisciplinaire, intégrant un travail en réseau (formel ou informel).

Les pharmaciens disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient :

- Leur proximité géographique ;
- Leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires ;
- Leurs contacts fréquents avec le public ;
- Leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux, ...) ;
- Une relation de confiance instaurée avec le patient ;
- Leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé.
- Leur formation à la fois scientifique et professionnelle.

Dans le cadre de l'éducation pour la santé et de l'éducation thérapeutique du patient, les rôles du pharmacien sont multiples, en particulier :

- Sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage ;
- Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements ;
- Promouvoir le bon usage du médicament ;
- Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments ;
- Aider le patient à l'apprentissage de l'auto surveillance ;
- Soutenir et accompagner les patients ;

7.4.2 Savoir répondre aux questions du patient

7.4.2.1 Quels végétaux contiennent du gluten ?

Seuls le blé (froment, kamut, triticale, épeautre...), le seigle et l'orge ont une toxicité démontrée au cours de la maladie cœliaque et doivent être exclus du RSG. L'avoine n'est pas toxique pour 95% des patients, mais par sécurité il est conseillé aux malades d'éliminer l'avoine 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 α -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 la triticale, 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' α -gliadine (sécaline pour le seigle, hordénine pour l'orge) et sont à exclure du RSG.

La toxicité de l'avoine avait été évoquée en même temps que celles du blé, de l'orge et du seigle, par le pédiatre Hollandais Dicke, dans les années 1950. Elle n'a été remise en cause que depuis 1995, mais il semble actuellement prouvé que l'avoine ne soit à l'origine d'aucune

réaction intestinale. Ceci est d'ailleurs en accord avec le fait que l'avoine soit génétiquement plus proche du maïs et du riz que du blé. Toutefois, du fait des rotations de cultures (cultures en alternance, dans les mêmes champs de blé et d'avoine), de l'utilisation de matériels de récolte et de stockage, il est impossible de garantir l'absence de contamination de l'avoine par le blé, même si elle est probablement minime. Par ailleurs, selon certaines études, les prolamines de l'avoine (avénines) pourraient anormalement activer certaines cellules immunitaires présentes dans la muqueuse intestinale chez le patient cœliaque. Ceci conduit la plupart des associations à continuer d'exclure l'avoine du RSG [143].

Le maïs et le riz appartiennent à la famille des poacées, mais ne présentent aucune toxicité chez le cœliaque. Leur absence de toxicité est démontrée. Leurs produits dérivés (farines...) constituent d'excellentes solutions de substitution du blé. Le millet et le sorgho sont des graminées, mais suffisamment proches

génétiqnement 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 RSG.

Certaines associations, en particulier la *Celiac Sprue Association* américaine évoquent une toxicité de la quinoa, du sarrasin (ou blé noir) et de l'amarante, qui ne sont pourtant pas des graminées [143]. 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 problème est que le RSG est déjà extrêmement restrictif, et les interdictions de la quinoa et du sarrasin, qui peuvent constituer d'excellents substituts de farine de blé, doivent être motivées. La 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.

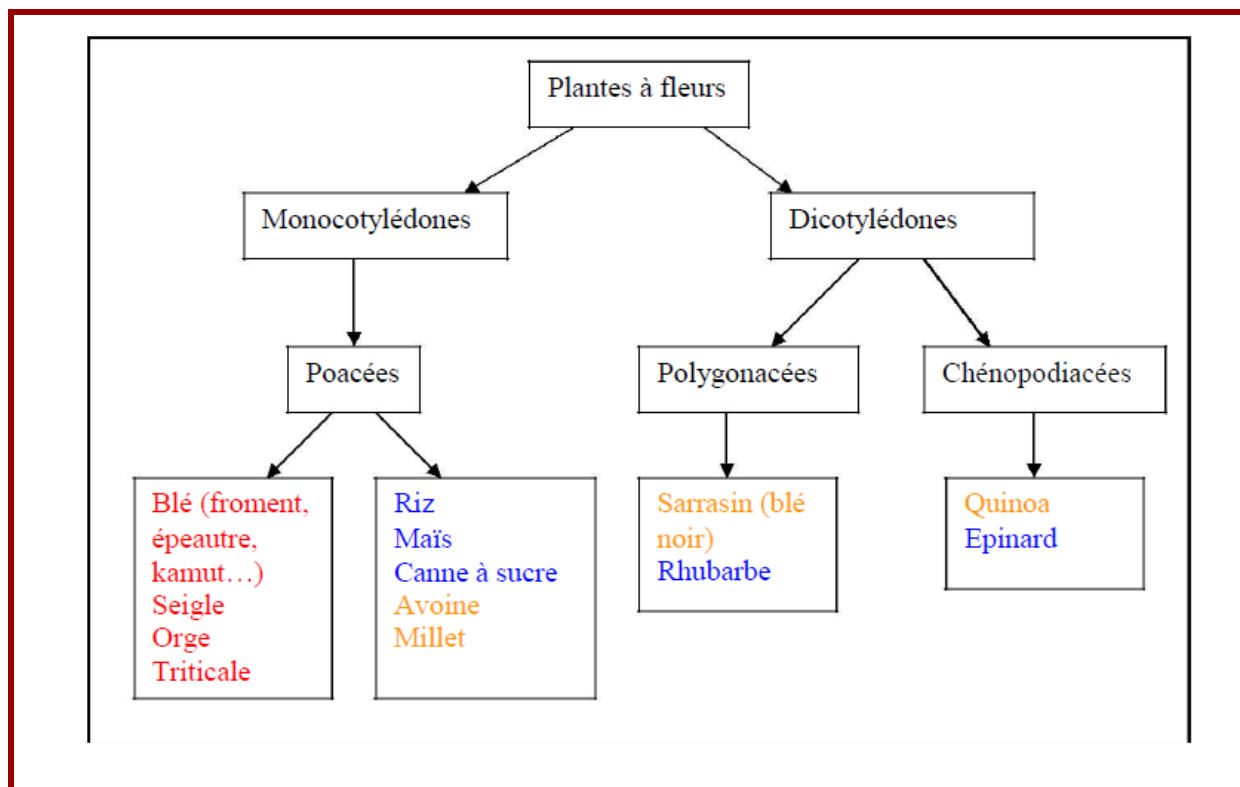


Figure 14 : Eléments de taxonomie de quelques plantes utilisées dans l'alimentation humaine [143].

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.

Tableau VII : Contenu en gluten de différents grains [143].

contenu en gluten est discuté	Grain contenant du gluten	Végétaux habituellement considérés Grains contenant du Grains dont le comme ne contenant pas de gluten par les différentes associations de patients	
Avoine	Forment (triticum de aestivum) et tous les autres blés : • Triticum durum, • Triticum polonicum ou kamut • Triticum spelta ou épeautre • Triticum monococcum ou blé einkorn	Amande	Pois
		Amarante	Pois chiche
		Artichaut	Pomme de terre
		Carageenan	Quinoa
		Haricots	Riz
	• Triticale (X tritico-secale): hybride de blé et de seigle	Lentille	Riz sauvage
		Lin	Sarrasin
		Maïs	Sésame
	Orge	Manioc ou tapioca	Sorgho ou millet africain
	Seigle	Millet	Soja
		Noisette	Tournesol

7.4.2.2 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...

De nombreux produits issus de l'industrie agroalimentaire peuvent aussi contenir du gluten : 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...

Au cours de la première consultation diététique, une liste, non exhaustive, des aliments autorisés et interdits chez les patients cœliaques, est remise au patient.

7.4.2.3 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 cœliaque : farines, gruau, son...

Le problème se pose avec les produits dérivés non protéiques ou contenant des protéines hydrolysées ou partiellement hydrolysées.

Certains additifs habituellement exclus du RSG 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.

-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 RSG, contrairement à certaines associations européennes qui l'autorise. L'attitude française est identique à celle des Américains, et l'AFDIAG exclut formellement l'amidon de blé du RSG.

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 RSG.

Les maltodextrines sont obtenues suivant le même processus de fabrication.

L'AFDIAG n'exclut ni les dextrines ni les maltodextrines du RSG. La Celiac Sprue Association américaine, pourtant particulièrement prudente, a la même attitude (aux États-Unis, ces additifs sont exclusivement fabriquées à partir d'amidon de maïs; nous ne disposons pas de cette information pour la France et l'Europe).

-Les produits dérivés fabriqués par hydrolyse des protéines du blé, de l'orge ou du seigle

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

Tableau VIII : Liste des additifs alimentaires interdits ou pouvant poser problème [143].

Additifs exclus du régime sans gluten	Remarques
Amidon de blé, amidon d'origine non précisée, amidon modifié ou amidon alimentaire modifié, matières amylacées	
Acides aminés végétaux Protéines végétales hydrolysées Protéines de plantes hydrolysées	Autorisés lorsque leur composition exacte est connue, et que ces additifs sont fabriqués à partir de maïs ou de soja
Gélifiants d'origine non précisée	
Additifs parfois exclus du régime sans Gluten	Remarques
Arômes et extraits de malt d'orge ou d'origine non précisée	Déconseillés par les associations américaines. Autorisés par l'AFDIAG.
Dextrines	Obtenues par hydrolyse partielle des amidons. Autorisées par l'AFDIAG.
Mono- et diglycérides	Des dérivés du blé peuvent intervenir au cours de leurs processus de fabrication. Autorisés par l'AFDIAG et les associations américaines (faibles risques de contamination).

Ingrédients	Interdits	Autorisés
PVH - Protéines végétales hydrolysées, PPH - Protéines de plantes hydrolysées	Mélanges de blé, maïs, soja, Origine non précisée.	maïs ou soja
Farines et dérivés des céréales	froment, orge, seigle	farine de riz, farine de maïs, farine de pomme de terre, farine de soja
Protéines végétales	froment, orge, seigle Origine non précisée	soja, maïs
Malt et arômes de malt	Ceux fabriqués à partir l'orge, malt d'orge, ou sirop de malt d'orge origine non précisée	Ceux fabriqués à partir du maïs
Amidon, amidon modifié ou amidon alimentaire modifié	Amidon de blé. Amidon de maïs mêlé à l'amidon de blé. Origine non précisée	Maïs, pomme de terre, tapioca, maïzena
Gommes végétales	Gomme d'avoine. Origine non précisée.	Caroube (graines, farine et autre dérivés); gomme de cellulose; gomme arabique; gomme d'acacia; gomme de tragacathe; gomme de xanthane

7.4.2.4 Y a-t-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[144].

En conséquence, la bière est exclue du RSG par toutes les associations de patients.

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 [144].

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 [144].

8.5.2.5 Qu'est ce que la contamination croisée ?

Dans la cuisine, une attention particulière doit être apportée afin ne pas contaminer les aliments sans gluten. La contamination peut survenir lorsque des produits sans gluten sont préparés dans une vaisselle non lavée qui a été mise en contact avec des aliments contenant du gluten. Attention également aux échanges d'ustensiles avec des personnes qui ne suivent pas la diète sans gluten (grille-pain, four...). Il arrive malheureusement que des céréales qui ne contiennent pas de gluten soient contaminées au cours du processus de production, de transformation ou d'emballage. À cet égard, les produits étiquetés sans gluten offrent une sécurité supplémentaire [144].

7.4.3 Mise en contact avec une association de soutien aux malades cœliaques

-l'association des Marocains Intolérants au gluten (AMIG) :

Cette association marocaine existe à Rabat, Fès, Meknès et Errachidia, elle est constituée de médecins, pharmaciens, diététiciens, patients cœliaques ainsi que de leurs parents. Fondée en 2001, c'est un organisme à but non lucratif qui a pour mission d'aider, d'assister et de défendre les personnes atteintes de la MC au Maroc [145].

Aussi, une consultation hebdomadaire est assurée au service un suivi par des médecins et une diététicienne du service. Au cours de cette consultation, Il a été expliqué aux patients qu'il s'agissait d'un régime à vie et que tout écart même minime pourrait être néfaste pour leur santé.

Liste des produits autorisés existant sur le marché marocain	Liste des produits interdits
<u>Les beurres :</u> - Jaouda®, la prairie®, Président® <u>Les fromages :</u> - Babybel®, Président®, Fromage nature (jben) <u>Les huiles :</u> - huile de soja, huile d'olive - huile de tournesol (lesieur®, Huilor®, Cristal®) <u>Les fruits, compotes et légumes :</u> - tomates concentrées : Aicha® - Confiture : Aicha®, Bonne Maman® <u>Chocolats et confiserie :</u> - Chewing-gum : Malabar®, Hollywood®, stimorol® - Ferrero®, Haribo®, Jeff de Bruges®, Lindt®, Milka® <u>Les glaces:</u> - Kalise®, Polo Fritino (fresa, lemon, naranja) - Haagen Dazs® : arôme fraise et vanille <u>Les chips :</u> - Lay's® <u>Sauces et condiments :</u> - Amora® : Moutarde forte et mi forte - Heinz® : Ketchup <u>Les céréales :</u> - Kellogg's® : crispix chocolat, Rice krispies <u>Levures :</u> - levure chimique Idéale®, levure boulangère <u>Poisson :</u> - Saupiquet®, Isabelle® : les variétés sans gluten	- <u>Amidon et amidon modifié :</u> c'est l'amidon alimentaire extrait du blé pouvant contenir du gluten - <u>Kamut :</u> c'est un blé cultivé dans l'Egypte ancienne - <u>Malt :</u> ce sont céréales trempée, germée puis séchée avant d'être réduite en farine à base d'orge. - <u>Triticale :</u> Hybride de seigle de blé - la plupart des produits de boulangerie (pain, brioches, croissants...) - les pâtisseries : gâteaux, tartes, pâtisseries... - les pâtes alimentaires : spaghetti, macaroni... - les biscuits secs, Sandwich, au chocolat... - la plupart des céréales à déjeuner - la plupart des craquelins - les viandes et les poissons enfarinés ou panés - les pains de viande et de poissons - les sauces, les soupes et les desserts liés avec de la farine de blé, béchamel, fond de viande ou de volaille, crème pâtissière - les aliments enrobés de pâte à frire, poulet, beignets.

Figure 15: liste des produits interdits établies par l'AMIG [145]

-En France :

L'adhésion aux associations de malades est encouragée. 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. L'AFDIAG aide les patients cœliaques à mieux connaître leur maladie et à suivre le RSG grâce à la mise à jour de la liste des produits autorisés et à la diffusion de recettes de cuisine sans gluten. Elle offre aux patients un soutien psychologique, indispensable en particulier dans la phase initiale de la maladie lors de la mise en place du RSG. Elle est soutenue par le Groupe français d'Etudes et de Recherche sur la Maladie Cœliaque (GERMC) qui réunit les spécialistes de la maladie cœliaque [145].

7.4.4 Rôle dans l'organisation d'un 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. Le pharmacien peut conseiller de réaliser un dépistage sérologique surtout chez les apparentés au premier degré [144].

7.4.5 Conseils pour le régime alimentaire

Le rôle du pharmacien, acteur de santé publique, est d'accompagner le malade et son entourage, en répondant autant que possible à leurs questions et angoisses, et de veiller à la bonne observance du RSG. Pour cela, il doit être en

mesure de conseiller les malades sur le plan nutritionnel grâce à des produits diététiques adaptés, de connaître la teneur en gluten des médicaments, d'orienter le malade vers un diététicien voire vers une association de malades.

7.4.5.1 Alimentation de l'enfant de 0 à 3 mois

Jusqu'à 6 mois, l'alimentation est exclusivement lactée : lait maternel ou préparation pour nourrisson (lait 1er âge).

A partir de 4 mois, des farines peuvent être ajoutées dans le biberon. Les laits actuels suffisent à assurer les besoins nutritionnels mais les farines peuvent faciliter la prise des biberons chez certains bébés ou aider à prolonger les nuits. Il est essentiel de proposer uniquement des farines sans gluten aux nourrissons de moins de six mois pour éviter une sensibilisation et le risque d'apparition d'une MC. Le pain, les gâteaux, les pâtes, et tous les aliments contenant du gluten ne doivent pas être donnés avant l'âge de 6 mois.

Les farines sans gluten sont constituées de farine de riz, d'amidon de maïs, de tapioca, etc...

Il existe des variétés diastasées simples (dans lesquelles l'amidon a été prédigéré) et des variétés additionnées de légumes, de fruits ou en arôme (vanille, cacao, noisette). Il est conseillé d'utiliser en premier lieu des farines diastasées et d'éviter les arômes allergisants comme la noisette [146]. De nombreuses références de farines 1er âge sans gluten sont disponibles en pharmacie.

A partir de 6 mois, la diversification doit se faire progressivement avec un seul changement à la fois : un nouveau goût ou une nouvelle forme. Il est conseillé de commencer par les fruits (sauf les fruits exotiques en raison du

risque allergique) et les légumes cuits et bien mixés. Une fois ceux-ci assimilés, la viande et le poisson peuvent être introduits ainsi que les œufs durs mixés ou écrasés.

7.4.5.2 Alimentation du nourrisson atteint de la maladie cœliaque

Au niveau des farines, l'attention des parents doit être toute particulière, car chez la plupart des fabricants l'addition de gluten se fait dès le deuxième âge. On peut également conseiller le riz, le tapioca, la maïzena sous toutes leurs formes (crème, flocons, grains, farines).

Les petits pots de fruits et légumes sont autorisés à condition de toujours vérifier qu'ils portent la mention « sans gluten ». Chez les nourrissons qui présentent une forte déshydratation, les solutés de réhydratation sont indispensable associés à la prise d'un lait sans lactose. Les compotes de pommes et ou de coings peuvent également être données [146].

7.4.5.3 Alimentation de l'enfant et de l'adulte atteints de maladie cœliaque

Il faut absolument bannir de son alimentation tous les aliments à base de blé, de seigle, d'orge et d'avoine y compris les produits issus de dérivés de ces céréales (ex biscottes, chapelure, pâtes, semoule, entremets, bière). Les préparations industrielles contenant du gluten sont aussi très nombreuses (moutarde, sauce tomate, chocolat, poisson pané, crèmes glacées, cubes de bouillon).

Il faut être très vigilant lorsqu'il est écrit amidon de blé, amidon issu de blé, d'orge, de seigle ou d'avoine, blé ou froment, farine de blé, acides aminés végétaux (sans autre précision sur l'étiquette), gélifiants (sans autre précision), matières amylacées, polypeptides ou protéines végétales.

Les produits vendus en vrac, semi-vrac et les produits traiteurs ne sont pas nécessairement étiquetés et peuvent contenir du gluten [147].

7.4.5.4 Précautions à prendre

Au quotidien, le malade doit prendre les précautions nécessaires. Faire les courses devient très compliqué pour les malades et leur famille, car il faut contrôler les étiquettes de tout achat.

En préparant des repas sans gluten, il faut prendre soin d'éviter toute contamination à partir d'aliments et d'ingrédients contenant du gluten dans leur composition, ou dans leur procédé de fabrication. Par exemple, il ne faut pas saupoudrer les poissons de farine avant la cuisson, ni dans un moule à gâteau pour un meilleur démoulage, ni dans une sauce afin de l'épaissir. La personne qui cuisine ne doit pas utiliser de vaisselle ou d'ustensiles ayant servi à la préparation d'un autre repas que le sien sans les avoir soigneusement lavés. Il faut de préférence éviter le bois qui est poreux, veiller à ne pas utiliser la même eau de cuisson ni la même huile de friture [47,148].

7.4.6 Conseils pour les voyages

Il y a quelques suggestions à donner aux patients pour éviter tout problème lors de voyage à l'étranger :

- Contacter l'association de la MC du pays de destination pour connaître les adresses de restaurants et d'hôtels qui permettent de suivre le RSG.
- Avoir toujours sur soi une ordonnance de son médecin et quelques produits sans gluten dans le bagage à main ainsi que dans la valise pour le début du séjour.
- A la réservation du billet, prévenir l'agence de voyage ou la compagnie aérienne

*Précautions à prendre
au cours de traitements
médicamenteux*

8. précautions à prendre au cours de traitements médicamenteux

Le malade peut rencontrer des difficultés lors de la prise de médicaments dont certains excipients contiennent du gluten. En cas de substitution générique, le malade doit être vigilant.

8.1 Excipients à base de gluten

Les excipients de certains médicaments peuvent contenir du gluten en faible quantité, en particuliers ceux à base (tableaux IX, X et XI) :

- d'amidon de blé ;
- d'huile de germe de blé ;
- de son de blé ;
- de farine de blé ;
- de son d'orge ;
- d'amylase végétale, qui peut être extraite de l'orge (**Maxilase, Megamylase**).

Très peu de médicaments et de produits pharmaceutiques sont clairement déclarés "sans gluten". Il est important pour le malade de vérifier régulièrement la composition des spécialités pharmaceutiques car les laboratoires la changent fréquemment sans information préalable. Même si l'apport en gluten est faible, il peut gêner les personnes les plus sensibles [149].

Tableau IX : Spécialités pharmaceutiques avec la mention "gluten" dans la composition
(source: Vidal).

Liste des médicaments contenant la substance : "gluten"	
• CLARITHROMYCINE SANDOZ 50 mg/ml granulé pour suspension buvable	

Tableau X : Spécialités pharmaceutiques avec la mention "amidon de blé " dans la composition (source : Vidal).

Liste des médicaments contenant la substance : "amidon de blé"	
• ACEBUTOLOL WINTHROP 200 mg comprimé pelliculé • CHLORHYDRATE D'HEPTAMINOL RICHARD 187,8 mg comprimé • DOLIPRANELIB 500 mg comprimé • RASILEZ HCT 150 mg/12,5 mg comprimé pelliculé • RASILEZ HCT 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé • RASILEZ HCT 300 mg/25 mg comprimé pelliculé	

Tableau XI: Spécialités pharmaceutiques avec la mention "amidon de blé" dans la composition (source : Vidal)

Liste des médicaments contenant la substance : "amidon de blé (gluten)"
• ABUFENE 400 mg comprimé • ACEBUTOLOL ZENTIVA 400 mg comprimé pelliculé • ADENYL 60 mg comprimé • ADIAZINE 500 mg comprimé • ALFATIL 250 mg/5 ml poudre pour suspension buvable • ALLOPURINOL ARROW 100 mg comprimé • ALLOPURINOL ARROW 200 mg comprimé • ALLOPURINOL ARROW 300 mg comprimé • ALLOPURINOL EG 100 mg comprimé • ALLOPURINOL EG 200 mg comprimé • ALLOPURINOL EG 300 mg comprimé • ALLOPURINOL SANDOZ 100 mg comprimé • ALLOPURINOL SANDOZ 200 mg comprimé • ALLOPURINOL SANDOZ 300 mg comprimé • APAROXAL 100 mg comprimé sécable • ARTANE 2 mg comprimé • ARTANE 5 mg comprimé • ASPIRINE RICHARD 500 mg comprimé • BECILAN 250 mg comprimé sécable • BELUSTINE 40 mg gélule • BENEMIDE 500 mg comprimé sécable • BEVITINE 250 mg comprimé enrobé • BI PROFENID LP 100 mg comprimé sécables • CANTABILINE 400 mg comprimé • CERIS 20 mg comprimé enrobé • COLIMYCINE 1,5 M UI comprimé • CYNOMEL 25 lg comprimé sécable • DANTRIUM 100 mg gélule • DANTRIUM 25 mg gélule • DESINTEX comprimé enrobé • DEXAMBUTOL 500 mg comprimé pelliculé • DIAMOX 250 mg comprimé sécable • DICYNONE 500 mg comprimé • DI-HYDAN 100 mg comprimé sécable • DISULONE comprimé sécable • DOLIPRANE 500 mg comprimé • DOLIRHUME PARACETAMOL ET PSEUDOEPHEDRINE 500 mg/30 mg comprimé • DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE comprimé • ENTECET comprimé enrobé • ENZYMICINE cône pour usage dentaire • ESIDREX 25 mg comprimé sécable • EXACYL 500 mg comprimé pelliculé • FLAGYL 250 mg comprimé pelliculé • FLAGYL 500 mg comprimé pelliculé

- **FURADANTINE 50 mg gélule**
- **FURADOINE 50 mg comprimé**
- **GARDENAL 10 mg comprimé**
- **GARDENAL 100 mg comprimé**
- **GARDENAL 50 mg comprimé**
- **HEPTAMYL 187,8 mg comprimé**
- **HEXASTAT 100 mg gélule**
- **IMOVANE 3,75 mg comprimé pelliculé**
- **IMOVANE 7,5 mg comprimé pelliculé sécable**
- **ISOPRINOSINE 500 mg comprimé sécable**
- **LARGACTIL 100 mg comprimé pelliculé sécable**
- **LARGACTIL 25 mg comprimé pelliculé sécable**
- **LEGALON 70 mg comprimé enrobé**
- **LIORESAL 10 mg comprimé sécable**
- **MALOCIDE 50 mg comprimé**
- **MEGAMAG 45 mg gélule**
- **MEPROBAMATE RICHARD 400 mg comprimé**
- **METHOTREXATE BELLON 2,5 mg comprimé**
- **MODUCREN comprimé**
- **MUCITUX 50 mg comprimé pelliculé**
- **NEO-CODION comprimé enrobé**
- **NEOCONES cône pour usage dentaire**
- **NEULEPTIL 25mg comprimé pelliculé sécable**
- **NIVAQUINE 100 mg comprimé sécable**
- **NORDAZ 15 mg comprimé quadri sécable**
- **NORDAZ 7,5 mg comprimé sécable**
- **NOTEZINE 100 mg comprimé sécable**
- **NOZINAN 100mg comprimé pelliculé sécable**
- **NOZINAN 25mg comprimé pelliculé sécable**
- **PARACETAMOL SANDOZ 1g comprimé sécable**
- **PARACETAMOL SANDOZ 500mg comprimé**
- **PARACETAMOL ZYDUS 500mg comprimé**
- **PEFLACINE 400 mg comprimé pelliculé sécable**
- **PEFLACINE MONODOSE 400 mg comprimé enrobé**
- **PHENERGAN 25mg comprimé enrobé**
- **PIPORTIL 10mg comprimé pelliculé sécable**
- **PIPRAM FORT 400 mg comprimé enrobé**
- **PRAZINIL 50 mg comprimé pelliculé**
- **PREVISCAN 20 mg comprimé quadri sécable**
- **PROFEMIGR 150 mg comprimé sécable**
- **PYOREX pâte dentifrice/gingivale**
- **PYOSTACINE 250mg comprimé pelliculé**
- **PYOSTACINE 500 mg comprimé pelliculé sécable**
- **QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 224,75mg comprimé**
- **QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 449,50mg comprimé**
- **QUININE SULFATE LAFRAN 217,2 mg comprimé**
- **QUININE SULFATE LAFRAN 434,4 mg comprimé**
- **RHUMAGRIP comprimé**
- **RITALINE 10 mg comprimé sécable**

- RUBOZINC 15 mg gélule
- SECTRAL 200 mg comprimé pelliculé
- SECTRAL 400 mg comprimé pelliculé
- SPASFON comprimé enrobé
- SPOTOF 500 mg comprimé pelliculé
- SULFARLEM 12,5 mg comprimé enrobé
- SULFARLEM S 25 mg comprimé enrobé
- SURMONTIL 100 mg comprimé pelliculé sécable
- SURMONTIL 25 mg comprimé
- TANGANIL 500 mg comprimé
- TARDYFERON B9 comprimé pelliculé
- TERALITHE 250 mg comprimé sécable
- TERCIAN 100mg comprimé pelliculé sécable
- TERCIAN 25mg comprimé pelliculé sécable
- TERGYNAN comprimé vaginal (pas de problème pour la maladie cœliaque)
- THERALENE 5mg comprimé pelliculé sécable
- TONILAX comprimé enrobé
- TOPREC 25 mg comprimé
- TRIHEXY RICHARD 2mg comprimé
- TRIHEXY RICHARD 5mg comprimé
- TRIMEBUTINE MYLAN 100 mg comprimé
- TRIMEBUTINE QUALIMED 100 mg comprimé
- TRINITRINE SIMPLE LALEUF 0,15 mg pilule enrobée
- VIBTIL 250 mg comprimé enrobée
- VISCERALGINE 50 mg comprimé pelliculé
- VITAMINE B6 RICHARD 250 mg comprimé quadri sécable
- VOGALENE 15 mg gélule
- ZOPICLONE ZENTIVA 7,5mg comprimé pelliculé sécable

Certaines spécialités sont les seules à contenir le principe actif. Le rapport bénéfice /risque de ces médicaments doit donc être évalué avant toute exclusion.

8.2 Traitements des pathologies associées

Parmi les pathologies associées à la maladie cœliaque, nous développons ici la dermatite herpétiforme et l'aphtose buccale récidivante.

La dermatite herpétiforme est une dermatose bulleuse auto-immune peu fréquente et très prurigineuse.

Elle se caractérise par des plaques érythémateuses, urticariformes et eczématiformes. La localisation est spécifique : genoux, coudes, fesses, dos, scalp, épaules et visage. Cette dermatose est toujours associée à l'intolérance au gluten. Pour la traiter, on conseille au patient d'adopter un RSG. Il existe un traitement oral de choix : la **DISULONE** (dapsons à la dose de 100 à 200mg/j) qui permet la disparition du prurit en 7 jours mais doit être poursuivi plusieurs années. Cet antibiotique pose un réel problème car il contient l'amidon de blé. Le rapport bénéfice/risque est donc à prendre en compte.

Le malade cœliaque peut contracter une aphtose buccale récidivante qui se manifeste par de petits ulcères superficiels (aphtes) formés à la surface de la muqueuse des joues, de la langue ou sur la face interne des lèvres, du palais ou des gencives. Ils sont dus à une carence alimentaire en vitamine B12, en zinc, en acide folique ou en fer. Ils peuvent guérir d'eux-mêmes et un traitement médicamenteux n'est pas toujours nécessaire. Au besoin, le malade peut utiliser:

- des bains de bouches pour soulager la douleur et l'inflammation (**HEXTRIL, ELUDRIL**) ;
- des gels (**PANSORAL** à base de salicylate de choline et de chlorure de cétalkonium) ;
- des pommades (**DYNEXAN** à base de lidocaine) ;
- des solutions filmogènes (à base de dérivés cellulosiques) ;
- des solutions anti-inflammatoires (**PYRALVEX** à base d'acide salicylique et d'extrait de rhubarbe).

En cas de carences en nutriments, la malade doit les corriger par la prise de suppléments vitaminiques ou minéraux [149].

8.3 Substituer les médicaments prescrits

Comme on peut le constater dans les tableaux IX, X et XI, certains génériques contiennent du gluten alors que le princeps n'en contient pas (et inversement). Le malade doit toujours penser à préciser son intolérance lorsqu'il se rend chez son médecin ou son pharmacien afin d'éviter certaines substitutions.

8.4 Produits conseils en pharmacie

Outre la préparation des ordonnances, un des rôles majeurs du pharmacien et de son équipe consiste à prodiguer des conseils sur des pathologies courantes, et le plus souvent bénignes.

Le malade cœliaque peut avoir besoin d'un conseil pour une pathologie bénigne ou des symptômes gênants. Il faut faire attention aux molécules courantes comme le paracétamol. Par exemple, deux médicaments banals sont contre-indiqués car ils contiennent du gluten :

- **DOLIPRANE** en comprimé sec à 500 mg. Par contre les comprimés effervescents, gélules ou poudre sont autorisés, de même que le comprimé sec à 1000 mg.

- Spasfon en comprimé sec. **SPASFON LYOC**, lui, est autorisé.

Afin d'éviter les conseils inappropriés de spécialités à base de gluten en raison d'une méconnaissance de leurs compositions, nous présentons dans annexe II des fiches récapitulant les mesures hygiéno-diététiques et les produits

d'appel et de prescription courante destinés à pallier aux maux les plus fréquemment rencontrés.

Les conseils proposés ont été rédigés selon les recommandations de la haute autorité de santé (HAS), les dictionnaires de Vidal et Thera , et un guide pratique des conseils en pharmacie d'officine de DEBORAH FERREY 2^{ème} édition.

Dans les fiches présentées dans l'annexe II nous aborderons la constipation, la diarrhée, les douleurs (articulaires, dorsales, dentaires...), ballonnements, la fatigue, la fièvre, les gastralgies, le mal des transports, les maux de gorge, le rhume, les états de stress ou de nervosité et la toux. Ces fiches ne sont pas exhaustives mais permettent de conseiller le malade en toute sécurité.

D'autres alternatives existent face à ces pathologies : l'homéopathie, l'aromathérapie ou la phytothérapie. L'homéopathie et les huiles essentielles ne présentent pas de spécialités à base de gluten. Quant à la phytothérapie, la composition des différentes spécialités est à étudier au cas par cas.

La plupart des logiciels de gestion d'officine possède une fonction « allergie » dans la fiche du patient. Lorsqu'elle est activée, une alerte apparaît à l'écran si un produit contenant l'allergène est sur le point d'être délivré (figure 16). L'activation du Dossier Pharmaceutique (DP) peut aussi être judicieuse car il facilite le suivi du traitement et permet au patient d'emporter ses historiques où qu'il soit [149].

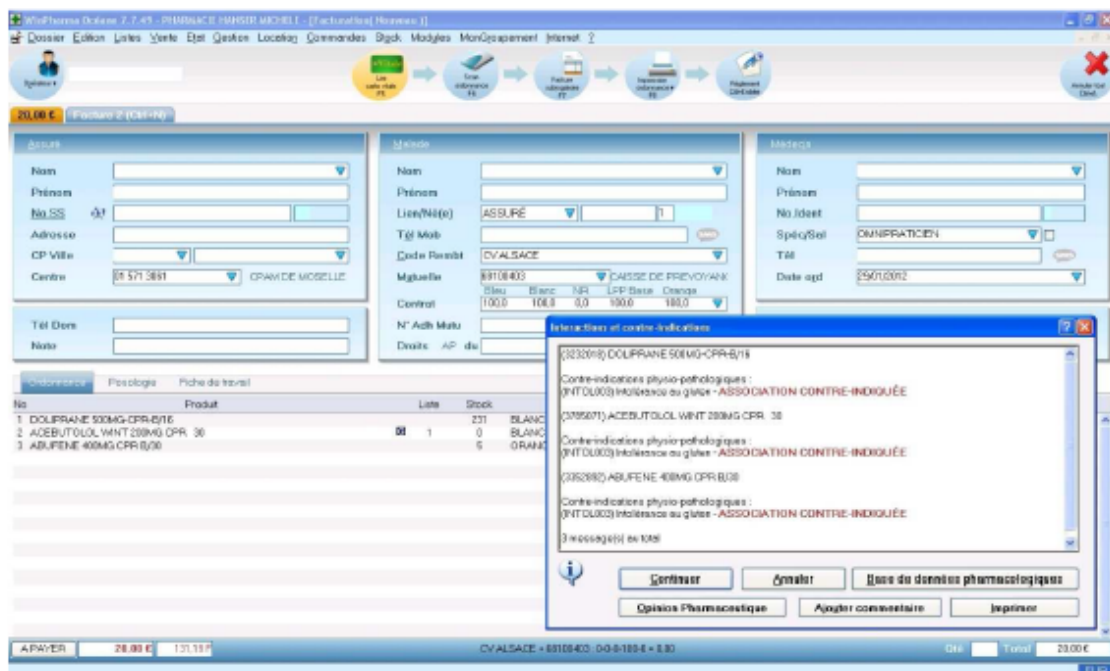


Figure 16 : Alerte « allergie » sur le logiciel WinPharma [149]

8.5 Cosmétique

Les produits cosmétiques pour le corps ou le visage, ainsi que le maquillage comme le rouge à lèvres, ne sont pas sans risque. En effet, ils peuvent contenir des traces de gluten et être avalés par mégarde. Les fabricants n'ont aucune obligation d'afficher la composition complète des produits. Pour toute information, le malade devra se renseigner auprès du laboratoire [149].

*Nouvelles approches
thérapeutiques*

9. Nouvelles approches thérapeutiques

Même après plusieurs années d'éviction du gluten du régime alimentaire des patients, la tolérance à cet antigène alimentaire reste impossible et toute réexposition au gluten peut réactiver la maladie. En raison de la nature très restrictive d'une alimentation sans gluten à vie, la qualité de vie des patients pourrait être améliorée si des écarts occasionnels étaient tolérés, ce qui permettait la consommation de gluten sur une courte période, par exemple lors d'événements sociaux ou de voyage [150].

Les progrès dans la compréhension des mécanismes complexes impliqués dans la pathogénie de la MC sont prometteurs pour une intervention thérapeutique visant à cibler chaque facteur impliqué dans l'apparition de la maladie [151]. Des thérapies non diététiques ont mis l'accent sur trois domaines principaux: réduire l'exposition au gluten, modifier la perméabilité intestinale et moduler l'activation immunitaire. Plusieurs agents ont atteint la phase d'étude clinique [152].

9.1 Thérapie visant à réduire l'exposition au gluten

Ces nouveaux traitements ont pour but de réduire l'immunogénicité du gluten ou de le séquestrer afin d'empêcher son absorption à travers l'épithélium intestinal.

9.1.1. Variants de blé et modifications génétiques

De nouvelles approches ont été testées, avec pour objectif de produire des céréales dépourvues de séquences immunostimulantes [153].

Il existe 16 variétés de blé qui présentent une forte capacité à activer les cellules T spécifiques des α -gliadines, γ -gliadines et des gluténines de bas poids moléculaire. L'espèce hexaploïde *Triticum aestivum* est la plus largement utilisée dans l'industrie alimentaire. Elle est issue de l'hybridation entre une espèce tétraploïde *Triticum turgidum* et une diploïde *Triticum tauschii*.

Des souches de blé faiblement immunogènes peuvent être soit sélectionnées à partir de variétés déjà existantes, ou bien être créées par modification génétique (mais la modification génétique des aliments est controversée et n'est pas considérée favorablement par le public) [151].

Une complète délétion du locus de l' α -gliadine sur le chromosome 6 mènerait à la diminution totale des épitopes des cellules T, mais aussi à l'altération des propriétés de cuisson, tandis que la délétion des γ -gliadines, des ω -gliadines et des gluténines de bas poids moléculaires sur le chromosome 1 abaisserait la stimulation immunitaire sans compromettre les propriétés de cuisson.

Ces approches s'avèrent difficiles car le génome du blé est très complexe : le blé possède 11 loci codant les protéines du gluten dont par exemple 3 codent pour environ 100 molécules différentes de gliadine [152 ,153].

9.1.2. Thérapie enzymatique

9.1.2.1. Les gluténases

En général les protéines atteignant la lumière intestinale sont digérées par les protéases gastriques et pancréatiques telles que la pepsine, la trypsine, l'élastase et la chymotrypsine pour être ensuite dégradées par les enzymes de la bordure en brosse des entérocytes pour produire des acides aminés, des

dipeptides ou tripeptides qui sont transportés le long de l'épithélium intestinal. Pourtant les peptides immunogènes de la gliadine riche en proline comme le peptide 33-mer peuvent être fortement résistants aux protéases digestives humaines [154]. Par conséquent une stratégie pour empêcher ces peptides d'atteindre la lamina propria repose sur l'utilisation de Propyl-endopeptidases (PEP) qui sont exprimés par de nombreux microorganismes comme *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulata* et *Myxococcus xanthus* et sont capables de cliver les régions riches en proline [155].

Cependant, la plupart de ces enzymes sont inactivées de manière irréversible dans l'estomac par la pepsine et le pH acide, n'arrivant pas ainsi à dégrader le gluten avant que celui-ci atteigne l'intestin grêle [156].

Une approche intéressante est donc l'utilisation d'enzymes à plus large spectre d'activité et/ou la mise en place d'une thérapie associant plusieurs enzymes. Une PEP d'*Aspergillus niger* active à pH acide, est résistante à la pepsine et présente une plus grande activité spécifique que la PEP issue de *F. Meningosepticum* pour inactiver les peptides immunogènes [155].

Récemment, Gass *et al.* [157] ont évalué une nouvelle thérapie combinée, composée de deux enzymes actives dans l'estomac qui détoxifient le gluten avant sa libération dans l'intestin grêle. Ils ont utilisé une endoprotéase glutamine spécifique EP-B2, protéase de germination des graines d'orge et une endopeptidase prolyl-spécifique de *Sphingomonas capsulata* pour sa capacité à digérer le gluten en milieu acide. L'endoprotéase EP-B2 hydrolyse le gluten du pain en courts oligopeptides, alors que l'endopeptidase de *Sphingomonas capsulata* détoxifie rapidement les oligopeptides après une protéolyse primaire

au niveau des résidus prolines pour donner des métabolites dépourvus de propriétés immunogènes. Un avantage pratique de cette association est que les deux enzymes sont actives et stables dans l'estomac et peuvent donc être administrées sous forme de poudres lyophilisées, de capsules ou de comprimés simples [155].

La thérapie associant la combinaison d'enzymes EP-B2/PEP d'*Aspergillus niger* est actuellement en phase I d'études cliniques. Cette stratégie basée sur la supplémentation enzymatique orale, paraît à ce jour la plus prometteuse dans la MC en raison de sa simplicité et de son innocuité probable, cette approche étant utilisée depuis de nombreuses années pour traiter l'insuffisance pancréatique. Cependant, comme avec la plupart des nouvelles thérapies, la thérapie enzymatique ne sera probablement pas efficace sur une consommation quotidienne de gluten supérieure à 13 g. A l'heure actuelle, les enzymes sont capables d'agir sur une quantité de gluten de quelques centaines de milligrammes à quelques grammes, ce qui s'avère intéressant et utile chez les patients présentant une sensibilité élevée au gluten ou bien une forme réfractaire de la maladie de type I.

Actuellement il semble peu probable que la thérapie enzymatique orale puisse remplacer complètement le régime. Néanmoins, il semble qu'il y ait un très bon espoir que l'utilisation d'enzymes permette au moins des écarts occasionnels et améliore la qualité de vie des patients [153].

9.1.2.2. Prétraitement des farines

Une approche alternative pour détoxifier le gluten est la possibilité de digestion des peptides du gluten de blé avec une peptidase bactérienne pendant la fermentation des aliments [151].

Les produits céréaliers sont actuellement fabriqués par des procédés rapides dans laquelle les longues fermentations par le levain, un cocktail de levure et de bactéries lactiques, ont été presque totalement remplacées par l'utilisation d'agents chimiques et/ou d'agents levants.

Dans ces circonstances, les composants des céréales sont soumis à une dégradation très légère lors de la fabrication, ce qui conduit probablement à une digestion réduite comparé aux méthodes traditionnelles. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont étudié une nouvelle méthode de fabrication du pain qui utilise des lactobacilles sélectionnés pour hydrolyser les différents peptides riches en prolamine, pour la production de levains obtenus à partir d'un mélange de blé et d'avoine non toxique, de sarrasin et de farine de millet qui permet la production de pain avec une texture comparable à celle du pain au levain de blé ordinaire [153].

Après 24 heures de fermentation, les gliadines du blé de faible masse moléculaire, et les polypeptides solubles dans l'alcool sont presque complètement hydrolysés. Plus récemment, Rizzello *et al* [158], ont montré que la fermentation de lactobacilles du levain a diminué la concentration de gluten en dessous de 10 ppm. Plus précisément, ils ont utilisé un mélange de 10 lactobacilles du levain sélectionnés pour leur capacité à hydrolyser des peptides riches en proline, avec des protéases fongiques, qui sont généralement utilisées

comme additif dans l'industrie de la boulangerie. De cette façon, le blé et le pain de seigle ou les pâtes alimentaires pourraient être tolérés par les patients [151].

9.1.3. Polymères synthétiques

Une autre approche vise à empêcher le contact de fragments immunogènes du gluten avec le système immunitaire en utilisant un polymère qui va séquestrer les protéines du gluten.

La gliadine est neutralisée par la complexation d'un copolymère linéaire d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA) et de sodium 4-styrène sulfonate (SS). Ces « liants polymères » sont des polymères de haut poids moléculaire qui sont utilisés pour réduire l'absorption intestinale des molécules endogènes et exogènes. Ils agissent dans le tractus intestinal sans être absorbé dans le sang, minimisant ainsi une toxicité potentielle et des effets indésirables. Ils sont généralement utilisés dans des situations cliniques pour séquestrer des petites molécules endogènes telles que le potassium et les phosphates [153].

Le polymère bloque la digestion de la gliadine en petits peptides immunogènes et limite la l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par la gliadine et par voie conséquence diminue l'activation des cellules T CD4 chez des souris transgéniques HLA-DQ 8.

Afin d'assurer un plus grand contrôle sur la maladie, les polymères séquestrant doivent être utilisés en association avec d'autres médicaments que nous allons maintenant décrire : les inhibiteurs de la tTG, les bloqueurs des sites de liaison aux molécules HLA et les inhibiteurs de la zonuline [159].

9.2. Thérapies visant à modifier la perméabilité intestinale

Une autre cible thérapeutique est de prévenir la migration des peptides de gluten à travers l'épithélium intestinal. Les mécanismes de transport impliqués ne sont pas complètement compris, mais sont considérés comme impliquant deux mécanismes : transcellulaires et paracellulaires. La zonuline, un peptide endogène impliqué dans la régulation des jonctions serrées, est activée dans la MC et augmente la perméabilité intestinale, or une augmentation de la perméabilité intestinale consécutive de l'ouverture des jonctions serrées épithéliales semble être un facteur important de l'afflux des peptides de gluten vers la lamina propria, où la réponse destructrice des cellules T au gluten est déclenchée et entretenue [153].

Bien que les mécanismes de la perméabilité intestinale et du transport de la gliadine ne soient pas complètement compris, des agents thérapeutiques potentiels ont été développés. Un bloqueur de la perméabilité intestinale (AT1001), appelé larazotide, inhibiteur de la zonuline a été utilisé dans des études cliniques.

9.3. Thérapies visant à diminuer l'activation immunitaire

Bien que les traitements actuellement à l'étude visent à diminuer la quantité de gluten qui atteint l'intestin grêle ou sa migration à travers l'épithélium intestinale, une autre cible potentielle est la modulation de la réponse immunitaire au gluten.

9.3.1. Inhibiteur de la transglutaminase tissulaire

La tTG joue un rôle important dans la pathologie de la MC car elle catalyse la déamidation des peptides de gluten et les transforme en épitopes reconnus par

les cellules T intestinales. Afin de limiter la réponse T immunitaire, une approche pourrait être d'envisager la tTG comme une cible thérapeutique potentielle.

Plusieurs inhibiteurs ciblant l'activité de la tTG ont été développés et testés, principalement *in vitro* : des substrats compétitifs peptidiques ou non et des inhibiteurs irréversibles peptidiques ou non [160]. L'approche de l'inhibition de la tTG, bien que potentiellement utile, est risquée, parce que cette enzyme remplit plusieurs fonctions importantes dans l'homéostasie. Par conséquent, il est nécessaire pour l'inhibiteur de la tTG de prendre en compte l'équilibre entre les rôles opposés de la tTG (réparation tissulaire et activité proinflammatoire) [150].

En fait, le manque de spécificité limite l'utilisation thérapeutique. L'inhibiteur de la tTG optimal doit avoir une activité limitée à la muqueuse intestinale pour réduire le risque d'effets secondaires systémiques.

Certains composés comme le KCC009 sont prometteurs. Celui-ci inhibe la tTG intestinale lorsqu'il est administré par voie orale, et est bien toléré par les rongeurs à doses pharmacologiquement efficace. Il a également une courte demi-vie sérique, ce qui limite l'exposition de ce composé aux autres organes [152]. Des approches similaires ont déjà été étudiées dans d'autres maladies où la tTG est impliquée : les maladies neurodégénératives (Parkinson, Huntington, Alzheimer) ou encore la néphropathie diabétique. Par conséquent, les médicaments inhibiteurs de la tTG sont pressentis pour avoir une large application médicale [151].

9.3.2. Bloqueurs des sites de liaison aux molécules HLA

Le rôle crucial des antigènes HLA dans le développement de la maladie en font une cible évidente pour une intervention thérapeutique. Le blocage de HLA-DQ2 représente une cible de choix pour empêcher l'activation immunitaire. Des approches similaires ont déjà été étudiées dans d'autres maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, ou le diabète de type 1, mais sans démontrer un bénéfice clinique.

La découverte de la structure cristalline des molécules de HLA-DQ2 complexées avec des peptides de gluten déamidés a fourni des informations importantes pour le développement d'un composé bloquant HLA-DQ2 [161]. Des analogues peptidiques se liant de façon compétitive aux molécules HLA DQ2/DQ8 ont donc été mis au point pour bloquer la liaison des peptides immunostimulants du gluten et l'activation lymphocytaire T [132].

Plusieurs peptides présentant une forte affinité pour HLA-DQ2 ont été conçus par substitution d'acides aminés, par dimérisation, ou par introduction de groupements aldéhyde. La modification de la gliadine a conduit à des agonistes partiels qui inhibent significativement la production d'interférons par les cellules mononucléées du sang de patients atteints de MC. Cependant, la plupart des peptides modifiés montre encore des effets agonistes quand ils sont testés sur des lignées de cellules T spécifiques de la gliadine. En outre, l'affinité de liaison pour la plupart des peptides n'est pas suffisamment élevée pour bloquer efficacement l'accès des peptides de la gliadine à DQ2. Cette approche ambitieuse exige des efforts importants pour développer un composé très spécifique, de haute affinité, non toxique et non immunogène avant d'être testé chez l'homme [162].

9.3.3. Thérapies ciblées

La plupart de ces thérapies ciblées sont actuellement utilisées ou évaluées dans de nombreuses maladies inflammatoires et/ou auto-immunes. Bien qu'elles ne soient pas justifiées pour traiter la MC classique, en raison des risques importants d'effets secondaires et des coûts, elles sont prometteuses dans le traitement de la MC réfractaire [153].

La cible la plus pertinente à ce jour semble être l'IL-15 afin d'induire l'apoptose des lymphocytes infra-épithéliaux transformés au cours de la MC réfractaire de type II.

Deux composés sont en essai clinique : un anticorps humanisé HuMax-IL-15, et une protéine chimérique IL-15/Fc, CRB-15. Des études antérieures suggèrent que HuMax-IL-15 pourrait améliorer le pronostic sévère de la MC réfractaire [163].

Une étude clinique utilise l'IL-10 qui est une cytokine anti-inflammatoire [45]. Elle peut supprimer l'activation des lymphocytes T dans des cultures de muqueuse intestinale *ex-vivo*, mais, dans une étude pilote concernant la MC réfractaire, l'utilisation de ces anticorps s'est révélée décevante.

L'interféron IFN γ est la cytokine dominante produite par les cellules T spécifiques du gluten, sa neutralisation permettrait donc d'avoir une bonne chance de restreindre les effets inflammatoires de la réponse cellulaire T. Les anticorps neutralisants cette cytokine sont actuellement testés en phase I / II pour la maladie de Crohn. Selon les résultats de ces essais, des agents anti-IFN- γ pourrait faire l'objet d'essais cliniques dans la MC.

Une nouvelle classe d'agents thérapeutiques en cours de développement pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques agit par l'inhibition sélective de l'adhésion des leucocytes. Cette inhibition empêche les leucocytes de migrer dans les tissus enflammés. Par exemple, un anticorps humanisé contre l'intégrine- $\alpha 4$, le natalizumab, est utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques, et est en cours d'évaluation pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Une petite molécule antagoniste de l'intégrine $\alpha 4$ -, T0047, a également été développée et fait l'objet d'essais cliniques. Des rapports préliminaires indiquent que le natalizumab a des effets bénéfiques au cours des MICI avec des effets indésirables modérés [154].

En conclusion, la mise en œuvre de ces nouveaux traitements est extrêmement difficile, car leurs effets indésirables potentiels seront toujours difficiles à accepter par rapport au RSG, qui, bien que peu attractif au plan du goût et contraignant au plan social, est un traitement efficace, sans risque et peu coûteux et qu'il sera donc nécessaire d'évaluer très soigneusement la sécurité offerte par toute nouvelle modalité thérapeutique.



Conclusion



La maladie cœliaque est à concevoir comme un état de réponse immune exagérée aux protéines du gluten chez un sujet génétiquement prédisposé. Parmi les maladies autoimmunes, la maladie cœliaque est celle pour laquelle les molécules HLA impliquées sont le mieux connues et pour laquelle les individus à risque sont les plus clairement délimités. Cela fait de cette pathologie un modèle privilégié pour étudier les facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans le développement des maladies auto-immunes, ainsi que les liens entre inflammation et cancer.

La maladie cœliaque se traduit classiquement par un tableau de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle. Cependant, l'émergence de formes frustres de la maladie, silencieuses ou extradigestives, rend son diagnostic difficile et parfois méconnu pendant plusieurs années, exposant le patient à d'éventuelles complications carencielles et/ou néoplasiques. Il est actuellement clairement établi que le diagnostic de maladie cœliaque doit être systématiquement évoqué, en plus des sujets symptomatique, chez les sujets présentant de façon inexplicée une carence en fer ou en folates, une ostéoporose, une infertilité, des manifestations neuropsychiques, ou une augmentation inexplicée des transaminases.

La maladie doit être également recherchée dans les populations dites à risques, c'est-à-dire chez les patients atteints de diabète de type I, de thyroïdopathie auto-immune, de cirrhose biliaire primitive, chez les sujets présentant un déficit en IgA, et chez les apparentés au premier degré des patients atteints de maladie cœliaque.

Si le diagnostic définitif est toujours posé par la mise en évidence des signes histologiques caractéristiques sur la biopsie duodénojunale, nous

disposons aujourd'hui d'outils sérologiques performants permettant de cibler au mieux les indications de biopsies.

L'amélioration clinique, histologique et la normalisation des tests sérologiques sous RSG, viendront confirmer le diagnostic.

Le RSG est en effet le seul traitement actuellement disponible de la maladie cœliaque. Il repose sur un régime d'exclusion très contraignant pour le malade. La difficulté du régime conduit à des problèmes d'observance : beaucoup de malades font des écarts de régime soit involontairement (mauvaise appréciation d'un étiquetage), soit volontairement du fait des contraintes.

Les travaux sur le mécanisme physiopathologique de la maladie permettront peut-être à moyen terme de proposer des traitements alternatifs au RSG.

En tant que professionnel de santé, le pharmacien d'officine exerce un rôle important auprès des patients cœliaques. Bien qu'aucun traitement médicamenteux ne soit disponible, le pharmacien doit savoir conseiller le patient cœliaque sur le suivi et l'observance de son régime. Par ailleurs, lors de la délivrance de spécialités pharmaceutiques, il doit être particulièrement vigilant sur la composition des médicaments. Enfin, le pharmacien a un devoir d'information envers les patients et doit pour cela lui-même être informé afin de répondre aux questions voire aux appréhensions du patient cœliaque. Le patient ne doit en aucun cas se sentir isolé dans sa maladie mais au contraire se sentir accompagné. Par sa proximité et son accessibilité, le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus sollicité pour répondre aux interrogations des patients.



Résumé



Résumé

Titre: La maladie cœliaque et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le traitement.

Auteur: JAAFARI EL MEHDI

Mots clés: maladie cœliaque- gluten- entéropathie-rôle du pharmacien.

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par ingestion de gluten, chez des patients génétiquement prédisposés. Elle est caractérisée par une atrophie des villosités intestinales à l'origine d'un syndrome de malabsorption.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence histologique d'une atrophie villositaire du grêle et la présence d'anticorps sériques spécifiques. Actuellement, le seul traitement efficace de la maladie est l'élimination totale du gluten alimentaire à vie .ce régime certes très contraignant permet d'obtenir une nette amélioration clinique et biologique, mais aussi de prévenir les complications à long-terme de la maladie en particulier néoplasiques et osseuses.

Dans le présent travail, nous avons mis le point sur l'actualité de cette maladie, concernant son aspect épidémiologique, clinique, diagnostique et physiopathologique.

Dans un second temps, nous avons évalué le rôle important du pharmacien dans la prise en charge, éventuellement en ce qui concerne l'éducation sanitaire du malade et de ses parents, indispensable pour la bonne observance du régime sans gluten, et aussi les nouvelles approches thérapeutiques.

Abstrat

Title: celiac disease and the role of community pharmacist in the care and treatment.

Autor: JAAFARI EL MEHDI

Key words::Enteropathy-gluten- celiac disease- Enteropathy-gluten- pharmacist's role.

Celiac disease is a chronic inflammatory autoimmune enteropathy triggered by ingestion of gluten, in genetically predisposed patients. It is characterized by atrophy of the intestinal villi at the origin of malabsorption.

Diagnosis is based on histological demonstration of villous atrophy of the small intestine and the presence of specific serum antibodies.

Currently, the only effective treatment for the disease is the total elimination of dietary gluten for life. The only treatment certainly very restrictive provides a clear clinical and laboratory improvement, but also to prevent long-term complications of the disease and especially neoplastic and osseous complications.

In the presented work, we light up the point of that disease actuality, especially epidemiology, clinic , diagnostic and pathophysiological aspects .

By the hand, the pharmacist has an important role on treatment (gluten-free diet) especially on health education of the patient and his parents, essential for good adherence.

ملخص

-**العنوان:** الداء الزلاقي و دور الصيدلي في العلاج و التوعية الصحية.

-**من طرف:** الجعفري المهدي

- **الكلمات الأساسية -** :الداء الزلاقي -الغلوتين- التهاب الأمعاء المزمن- و دور الصيدلي.

-الداء الزلاقي هو مرض التهاب الأمعاء المزمن, ناتج عن استهلاك المواد التي تحتوي على الذابوق لدى الأشخاص ذو قابلية جينية.

-يتميز بضمور الزغابات المعوية وراء سوء الامتصاص.

-يعتمد التشخيص على إبراز الضمور النسيجي للأمعاء الدقيقة ووجود الأجسام المضادة نوعية في المصل.

- في الوقت الراهن العلاج الوحيد المتوفر للمرض هو الحمية الخالية من الغلوتين على مدا الحياة .

-هذه الحمية من المؤكد أنها جد صعبة تمكن من الحصول على تحسن سريري و بيولوجي ملحوظ.

وتمكن أيضا من الوقاية على المدى البعيد من مضاعفات المرض خاصة الأورام والعضمية منها.

خلال هذا البحث، تطرقنا من جهة إلى ما جد في هذا المرض فيما يخص الجانب الوبائي السريري، التشخيص و الفيزيولوجية المرضية.

ومن جانب آخر، إلى الدور الأساسي للصيدلي في العلاج وبالأخص فيما يتعلق بالتوعية الصحية للمريض ولأقاربه وأهميتها في المتابعة الجيدة الحمية الخالية من الجلوتين أيضا أساليب علاجية جديدة لمستقبل بدون نظام غذائي.



Annexes



ANNEXE I : Liste des aliments autorisés et interdits (selon la fiche de recommandations alimentaires du GREGG)

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre	– légumes secs : frais, en conserve au naturel, surgelés au naturel, farine de légumes secs (pure) – soja et farine de soja (pure) – châtaignes et leurs farines (pures) – maïs et dérivés : féculé de maïs, flan de maïs, semoule, grains – sarrasin (blé noir) et farine pure, galettes pures faites maison – millet et dérivés : semoule – manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca, sorgho – arrow-root (dictame) – igname – patate douce – topinambour – fruits à pain – quinoa	– céréales soufflées à base de maïs, de riz (pétales de maïs, riz soufflé...)	préparations pour pâtisserie, chapelure, pain azyne, pâtes surgelées ou en boîte pour tarte, galettes du commerce et des crêperies à base de blé – orge et ses dérivés : farine, orge perlé, orge mondé, malt – seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices – céréales soufflées contenant des céréales incompatibles (muesli, blé soufflé...) – épeautre, kamut®, triticales – avoine* et ses dérivés : flocons, céréales...
Légumes	– tous les légumes verts : frais, surgelés nature, en conserve nature	– légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés – potage et soupe en sachet ou en boîte	
Fruits frais	– tous autorisés : frais, en conserve nature, surgelés nature	– fruits confits – figues sèches en vrac – desserts à base de fruits	
Fruits oléagineux	– noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches, sésame : frais ou grillés « nature » – olives, avocat	– fruits oléagineux autres que « nature » – mélange de fruits secs	

Produits de la mer	– poissons frais, salés, fumés – tous les poissons surgelés au naturel – poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc – crustacés, mollusques « nature » – tous les œufs de poisson	– surimi – poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés) – beurre de poisson et de crustacés, tarama	– poissons panés, fumés et panés – quenelles – bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer
Œufs	– tous autorisés	– omelette du commerce – œufs en gelée	
Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre	– pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide – fécule de pommes de terre – riz et ses dérivés, crème de riz, semoule de riz – farine, pain, biscottes, biscuits, viennoiseries, pâtes, et autres spécialités SANS GLUTEN	– pommes de terre cuisinées du commerce, en boîte ou surgelées – pommes dauphines – pommes noisettes, frites (surgelées) – ragoût et gratin de pommes de terre – autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées ou en conserve) – chips, purée en flocons – galettes du commerce et des crêperies à base de riz, millet et sarrasin	– blé (froment) et ses dérivés : farine, fécule de blé, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannelloni, ravioli, pain ordinaire, complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, aux noix, au chocolat, viennois...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, pain grillé, croûtons etc. gâteaux secs sucrés, gâteaux salés (biscuits apéritif), pâtisseries,
Sucres et produits sucrés		– desserts glacés – préparations industrielles en poudre pour desserts lactés (crème, flan, entremets) – entremets en boîte – décorations pour gâteaux – autres produits sucrés	
Boissons	– eau du robinet – eaux minérales ou de source – jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, soda au cola... – vins, alcools (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin)	– bière – panaché – boissons déshydratées	

Divers	– condiments nature – fines herbes – épices pures sans mélange – levure de boulanger – thé, café, chicorée, infusions, – café lyophilisé, mélange café-chicorée	– condiments préparés – aides-culinaires (bouillon de légumes déshydratés, fond de sauce...) – moutarde – levure chimique – autres épices	– hosties
Corps gras	– beurre, huile, crème fraîche, saindoux, suif, graisse d'oie	– matières grasses allégées – margarine – sauces	
Sucres et produits sucrés	– sucre de betterave, de canne (blanc et roux), caramel liquide – miel, confiture et gelées pur fruit, pur sucre – cacao pur – sorbets de fruits	– sucre glace, sucre vanillé – crèmes de marrons, pâtes de fruits – dragées – nougats – bonbons, chewing-gums – poudres instantanées pour petits-déjeuners – pâtes à tartiner – pâtes d'amandes – autres chocolats et friandises	– cornets de glace

Annexe II : les fiches récapitulant les mesures hygiéno-diététiques et les produits d'appel et de prescription courante destinés à pallier aux maux les plus fréquemment rencontrés en pharmacie.

Constipation	
Signes cliniques	En général, moins de 3 selles par semaine Selles sèches et dures Gêne à l'exonération
Mesures hygiéno-diététiques	Boire de l'eau riche en magnésium Boire 2 litres de liquide par jour (thé, eau, jus...) Prendre le temps d'aller à la selle Manger des fruits, des légumes et du pain complet (sans gluten) Manger à heure régulière et dans le calme Rééduquer l'intestin : boire un grand verre d'eau froide le matin Pratiquer régulièrement de l'exercice physique L'accoutumance de l'intestin aux laxatifs peut entraîner une constipation
Traitements	Laxatifs par voie rectale : Microlax®, Bébégel®, Eductyl®, suppositoires à la glycérine
	Laxatifs osmotiques : Lactulose®, Importal®, Transipeg®, Duphalac®, Sorbitol Delalande®
	Laxatifs de lest : Normacol®, Parapsyllium®, Spagulax®, Gomme sterculia®
	Laxatifs stimulants : Dulcolax®, Modane®, Médiflor® n°7, Fructines®
	Laxatifs lubrifiants : Huile de paraffine, Lansoÿl Framboise gel oral®, Lansoÿl sans sucre gel oral®

Diarrhée	
Signes cliniques	Emission de selles trop abondantes (> 300g/jour) et trop fréquentes (plus de 3 exonérations par jour de selles non moulées)
Mesures hygiéno-diététiques	Réhydratation : boire souvent en petite quantité des liquides riches en électrolytes (eau minérale, thé légèrement sucré, bouillon salé, tisanes, soupe de carottes) Manger des aliments faciles à digérer (sans fibres) : pain, biscottes (sans gluten), féculents (riz), légumes bouillis...
Traitements	Ralentisseurs du transit (Lopéramide) : Imodium lingual®, Imossel®, Diaretyl®
	Anti-diarrhéiques anti-sécrétoires (Racecadotril) : Tiorfast®, Tiorfan®
	Epaississants, topiques absorbants : Actapulgit® , Carbolevure®, Kaolin®, Smecta®
	Levures : Ultra-levure®
	Ferments lactiques : Probiolog®, Lactéol®, Bacilor®
	Antiseptique intestinal (nifuroxazide à 200mg) : Ercéfuryl®, Bactérix®, Diafuryl®

Fatigue	
Conseils aux patients	Rechercher les causes de la fatigue (travail, vie privée, loisirs...) Eviter de se coucher tard Avoir une alimentation équilibrée, riche en vitamines et en fibres Limiter la consommation d'alcool et de tabac
Traitements	Vitamines : Vitascorbol® 500mg, Vitascorbol® 1g, Vitamine C Upsa®
	Vitamines + minéraux : Supradyne®, AZinc®
	Acides aminés : Berocca®, Revitalose®
	Psychostimulants : Arcalion®

Nausées, vomissements, mal des transports		
Mesures hygiéno-diététiques		Prendre les anti-nauséeux 30 minutes avant les repas Manger des aliments faciles à mastiquer et à digérer : yaourts, pommes, bananes, riz... Eviter les aliments gras, sucrés et épicés Fractionner les repas dans la journée En voyage, fixer un point à l'horizon Faire des grandes inspirations
Traitements		Anti-histaminique H1 : diphénydrinate (Nausicalm®) Antagonistes de la dopamine : dompéridone (Motilium®, Motilyo®, Périidys®), métoclopramide (Primpéran®, Prokinyl®), métopimazine (Vogalib®, Vogalène®)

Toux	
Toux sèche, toux d'irritation	Polery®, Euphon®, Biocalyptol®, Clarix toux sèche®, Dimétane®, Vicks toux sèche miel®, Toplexil®, Fluisédal®, Hélicidine®
Toux grasses	Carbocystéine®, Bronchokod®

Stress, nervosité, anxiété		
Mesures hygiéno-diététiques		Apports en magnésium par l'alimentation (céréales, œufs, chocolat, légumes verts, poisson, fruits secs, eau d'Hépar®...) Apports en vitamines B (légumineuses, poissons, volailles...), en zinc, en vitamine C et en oméga-3 (huile de colza, poissons gras) Avoir une alimentation équilibrée Eviter les excitants comme le café, le thé, le guarana, le tabac Communiquer en cas de problèmes Pratiquer une activité relaxante (yoga, vélo, marche) Se coucher et se lever à heures régulières
Produits conseils		Biomag® de Lehning, Magné B6®, Euphytose®, Sédatif PC®, Vagostabyl®

Rhume		
Gouttes nasales antiseptiques		Euvanol®, Rhinédrine®
Vasoconstricteurs locaux		Dérinox®, Rhinofluimucil®, Déturgylone®
Vasoconstricteurs + antihistaminiques H1		Fervex®, Actifed jour et nuit®, Humex rhume®

Brûlure d'estomac ou reflux gastro-œsophagien (RGO)		
Mesures hygiéno-diététiques		Eviter les plats épicés Commencer les repas par les pâtes, le riz ou une crème de légumes Eviter de manger trop gras Préférer les viandes et poissons maigres, les produits laitiers écrémés Boire au moins un litre de liquide par 24h, réparti en petites quantités Eviter des boissons ou aliments glacés ou très chauds Manger lentement et bien mastiquer Ne pas se coucher juste après un repas Eviter de fumer Réduire la surcharge pondérale La grossesse peut être un facteur de RGO
Traitements		Anti-acides : Marga®, Maalox®, Polysilane®, Topaal®, Rennie®, Gavisconell®
		Anti-histaminiques H2 : ranitidine (Raniplex®), cimétidine
		Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : lansoprazole (Ogast®), oméprazol (Mopral®, Mopralpro®), esoméprazol (Inexium®), rabéprazol (Pariet®)
		Prokinétiques : dompéridone (Motilium®, Périidys®, Bipériidys®), métoclopramide (Primpéran®, Prokinyl®)

Douleurs (articulaires, dorsales, dentaires...) et fièvre		
Mesures hygiéno-diététiques des douleurs articulaires et dorsales		Pratique régulière d'un sport non violent Corriger un éventuel excédent de poids
Traitements		Paracétamol : Efferalgan®, Dafalgan® (pas de Doliprane® 500mg cp)
		Aspirine : Aspro® (pas d'Aspirine Richard 500mg)
		Ibuprofène : Advil®, Nurofen®
		Kétoprofène : Profénid®

Ballonnements		
Mesures hygiéno-diététiques		Eviter les boissons gazeuses Eviter les repas trop copieux, gras, épicés Prendre les repas à heure régulière, dans le calme, assis, prendre le temps de mastiquer les aliments Eviter chewing-gum et excitants (tabac, alcool) Faire de l'exercice Ne pas s'allonger après les repas
Traitements		Antispasmodiques musculotropes : Trimébutine (Débridat®), Phloroglucinol (Spasfon lyoc®), Pinaverium (Dicetel®), Mébévérine (Duspatalin®)
		Produits absorbants : Polysilane Upsa®, Charbon Belloc®, Carbolevure®
		Pansements gastro-intestinaux : Bedelix®, Smecta®
		Antiacide + molécule absorbante : Maalox®, Rennie®
		Probiotiques : Bion transit®, Probiolog®



Bibliographie



- [1] **Van De kamer JH., Weijers HA., Dicke WK Celiac disease.**
IV: An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with celiac disease. Acta paediatrica 1953, 42 (3): 223-31.

- [2] **Ferguson A.**
Celiac disease research and clinical practice: maintaining momentum into the twenty-first century Bailliers clin Gastroenteol. 1995, 9(2):395-412

- [3] **Mouterde O., Ben Hariz M., Dumant C.**
Le nouveau visage de la maladie coeliaque. Archives de pédiatrie 2008; 15 :501-3.

- [4] **Corazza GR., Gasbarrini G.**
Coeliac disease in adults. Bailliers Clin Gastroenterol. 1995, 9 (2): 329-50.

- [5] **Maki M., Collin P.**
Coeliac disease Lancet 1997, 349: 1755-9

- [6] **Walker Smith et al.**
Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working group of European society of pediatric gastroenterology and nutrition. Arch Dis child 1990;65:909-11.

- [7] **Vahedi K ., Bouhnik Y., Matuchansky C.**
Maladie coeliaque de l'adulte Gastroenterol Clin Biol. 2001, 25 :485-94.

- [8] **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 1990;65:909–11.
- [9] **Catassi C., Cellier C., Cerf-Bensousan N., Ciclitira PJ., et al.**
When is celiac a celiac? Report of Working Group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1123–8.
- [10] **Fasano A., Catassi C.**
Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001;120:636–51.
- [11] **Mustalahti K., Collin P., Sievanen H., Salmi J., Maki M.**
Osteopenia in patients with clinically silent celiac disease warrants screening. Lancet 1999;354:744–5.
- [12] **Maki M., Holm K., Lipsanen V., Hallstrom O., Viander M., Collin P., et al.**
Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with celiac disease. Lancet 1991;338:1350–3.
- [13] **Maki M., Holm K., Koskimies S., Hallstrom O., Visakorpi JK.**
Normal small bowel biopsy followed by celiac disease. Arch Dis Child 1990;65:1137–41.

- [14] **Collin P., Helin H., Maki M., Hallstrom O., Karvonen AL.**
Follow-up of patients positive in reticulin and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:595–8.
- [15] **Troncone R.,**
The SIGEP Working Group on Latent Celiac Disease. Italian Society for Paediatric Gastroenterology and Hepatology. Latent celiac disease in Italy. *Acta Paediatr* 1995;84:1252–7.
- [16] **Hoffenberg EJ., Emery LM., Barriga KJ., Bao F., Taylor J., Eisenbarth GS., et al.**
Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics* 2004;113:1254–9.
- [17] **Bingley PJ., Williams AJ., Norcross AJ., Unsworth DJ., Lock RJ., Ness AR., et al.**
Undiagnosed celiac disease at age seven: population-based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004;328:322–3.
- [18] **Tommasini A., Not T., Kiren V., Baldas V., Santon D., Trevisiol C., et al.**
Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004;89:512–5.
- [19] **Hoffenberg J., Bao F., Eisenbarth GS., Uhlhorn C., Haas JE., Sokol RJ., et al.**
Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:356–60.

- [20] **Kemppainen T., Kroger H., Janatuinen E., Arnala I., Lamberg-Allardt C., Karkkainen M., et al.**
Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999;25:355–60.
- [21] **Catassi C., Fabiani E., Corrao G., Barbato M., De Renzo A., Carella AM., et al.**
Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287:1413–9.
- [22] **Hadjivassiliou M., Grunewald R., Sharrack B., Sanders D., Lobo A., Williamson C., et al.**
Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic, susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685–91.
- [23] **Freeman HJ.**
Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008;22:909–11.
- [24] **Cavell B., Stenhammar L., Asher H., Danielsson L., Dannaeus A., Lindberg T., et al.**
Increasing incidence of childhood celiac disease in Sweden: results of a national study. *Children. Acta Paediatr* 1992;81:589–92.
- [25] **Carlsson AK., Axelsson IE., Borulf SK., Bredberg AC., Ivarsson SA.**
Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107:42–5.

- [26] **Maki M., Mustalahti K., Kokkonen J., Kulmala P., Haapalahti M., Kattunen T., et al.**
Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517–24.
- [27] **Catassi C., Ratsch IM., Fabiani E., Ricci S., Bordicchia F., Pierdomenico R.**
High prevalence of undiagnosed celiac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995;84:672–6.
- [28] **Rewers M.**
Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S47–51.
- [29] **Hoffenberg EJ., Mackenzie T., Barriga KJ., Eisenbarth GS., Bao F., Haas JE. A**
prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003;143:308–14.
- [30] **Murray JA., Van Dyke C., Plevak MF., Dierkhising RA., Zinsmeister AR., Melton LJ.**
Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19–27.
- [31] **Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T., Not T., Colletti RB., Drago S., et al.**
Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286–92.

- [32] **Vilppula A., Collin P., Maki M., Valve R., Luostarinen M., Krekela I., et al.**
Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study.
Dig Liver Dis 2008;40:809–13.
- [33] **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 2005;128:S57–67.
- [34] **Cook B., Oxner R., Chapman B., Whitehead M., Burt M.**
A thirty-year (1970–1999) study of celiac disease in the Canterbury region of New-Zealand. N Z Med J 2004;117:U772.
- [35] **Lohi S., Mustalahti K., Kaukinen K., Laurila K., Collin P., Rissanen H., et al.**
Increasing prevalence of celiac disease over time. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:1217–25.
- [36] **Farell RJ.**
Infant, gluten, and celiac disease: too early, too late, too much, too many questions. JAMA 2005; 293:2410–2.
- [37] **Ivarsson A.**
The Swedish epidemic of celiac disease explored using an epidemiological approach. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19:425–40.

- [38] **Corrao G., Corazza GR., Bagnardi V., Brusco G., Ciacci C., Cottone M., et al.**
Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356–61.
- [39] **Green PHR., Fleischauer AT., Bhagat G., Goyal R., Jabri B., Neugut AI.**
Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191–5.
- [40] **Olives JP .**
Maladie coeliaque : nouvelles perspectives. *Médecine thérapeutique pédiatrie* 2006 ; 9 :87-96.
- [41] **Sollid LM .**
Celiac disease : dissecting a complex inflammatory disorder .*Nat Rev Immunol* 2002;2:647-55.
- [42] **Kaukinen K., Lindfors K., Collin P., et al.**
Celiac-a diagnosis and therapeutic challenge .*clin chem. Lab Med* 2010; 48: 1205-1216.
- [43]. **Barker J ., liu E.**
Celiac disease : pathophysiology ,clinical manifestations and associated autoimmune conditions.*Adv pediatr* 2008;55:349-365.
- [44] **De Nitto D., Monteleone Y., franzè El., et al**
.involvement of interleukin-15 and interleukin-21 , two γ -chain-related cytokines , in celiac disease .*Word J Gastroenterol* 2009;15:4609-4614.

- [45] **Malamut G., Meresse B., Cellier C., et al.**
La maladie coeliaque en 2009 : un futur sans régime ? Gastroenterol Clin bio 2009; 33:635-647.
- [46] **Rubio-T., Murray J.**
Celiac disease. Curr Opin Gastroenterol 2010;26: 116- 122
- [47] **Jolivet B.**
Le gluten. journal de pédiatrie et de piériculture 2002;3:173-175.
- [48] **May-ling Tjon., Van Bergen J and Koning F.**
Celiac disease: How complicated can it get?
- [49] **Bethume M., Khosla C.**
Parallels between pathogens and gluten peptides in celiac sprue. plos pathogens 2008; 4:1-16.
- [50] **Silano M., Agostoni C., Guandalini S.**
Effect of the timing of gluten Introduction on the development of celiac disease .word J Gastroenterol 2010;16: 1939-1942.
- [51] **Olives JP.**
Introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson. Quand ? Combien ? Comment archives de pédiatrie 2009 ; 16 :10-13.
- [52] **Fasano A., Not T., Wang W., et al. Zonulin,**
a newly discovered modulator of intestinal permeability and it's expression in CD . lancet 2000; 355:1518-1519.

- [53] **Cerf-Bensussan N., Jabri B.**
La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. Médecine /Sciences 2001 ; 17 : 1129-1138.
- [54] **Fasano A.**
Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology, 2005; 128: S68-S73.
- [55] **Lachaux A.**
Les formes cliniques trompeuses de la maladie coeliaque. Archives de pédiatrie, 2006 ; 13 : 572-574.
- [56] **Green P., Bana Jabri.**
Coeliac disease. Lancet, 2003; 362: 383-391
- [57] **Catassi C., Ratsch I.M., Fabiani E.**
Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. Lancet, 1994; 343: 200-203.
- [58] **Peretti N., Bienvenu F., Bouvet C.**
The temporal relationship between the onset of type I diabetes and coeliac disease. A study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening. Pediatrics, 2004; 113: 418-22.
- [59] **Cosnes J., Cosnes C., Cosnes A., Contou J.F., Reijasse D., Carbonnel F., Beaugerie L., Gendre J.P.**
Maladie coeliaque méconnue dans l'enfance. Gastroenterol. Clin. Biol., 2002 ; 26 : 616-623.

- [60] **Schmitz J.**
Particularités de la maladie coeliaque chez l'enfant. Gastroenterol. Clin. Biol., 1996 ; 20 : 42-49.
- [61] **Grodidier E., Patey N., Verkarre V., Rault D., Cerf-Bensussan N., Brousse N., Schmitz J., Cellier C.**
Devenir à l'âge adulte des enfants coeliaque non symptomatiques après arrêt du régime sans gluten. Gastroenterol. Clin. Biol., 2002 ; 26 : A115.
- [62] **Corazza G.R., Gasbarrini G.**
Coeliac disease in adults. Baillière 's Clin. Gastroenterol., 1995 ; 9 : 329-335.
- [63] **Marteau P., Vahedi K., Lavergne-Slove A.**
La maladie coeliaque de l'adulte en 2006. La revue de médecine interne, 2006 ; 27 : S59-S60.
- [64] **Cellier C., Grosdidier E.**
Maladie coeliaque de l'adulte. La revue du praticien, 2001; 51 : 959-963.
- [65] **Kaukinen K., Halme L., Collin P.**
Coeliac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterology, 2002; 122: 881-888.
- [66] **Ventura A., Magazzu G., Greco L.**
Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. Gastroenterology, 1999; 117: 297-303.

- [67] **Malamut G., Cellier C.**
Maladie coeliaque de l'adulte: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées? Gastroenterol. Clin. Biol., 2004 ; 28 : 863-867.
- [68] **Malamut G ., cellier C.**
Maladie coeliaque de l'adulte.EMC,Gastroentérologie 2008, 9-053-A-20
- [69] **Nion-Larmurier I ., Cosnes J.**
Maladie coeliaque.Gastroentérol clin biol 2009; 33:508-517
- [70] **Dewar D., Pereira SP., Ciclitira PJ.**
The pathogenesis of coeliac disease. Int J Biochem Cell Biol 2004;36(1):17–24.
- [71] **Webster AD., Slavin G., Shiner M., Platts-Mills TA., Asherson GL.**
Celiac disease with severe hypogammaglobulinaemia. Gut 1981;22(2):153–7.
- [72] **Karpati S., Torok E., Kosnai I.**
IgA class antibody against human jejunum in sera of children with dermatitis herpetiformis. J Invest Dermatol 1986;87(6):703–6.
- [73] **Karpati S., Burgin-Wolff A., Krieg T., Meurer M., Stolz W., Braun-Falco O.**
Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with celiac disease.
Lancet 1990;336(8727):1335–8.

- [74] **Clemente MG., Musu MP., Frau F., Brusco G., Sole G., Corazza GR., et al.**
Immune reaction against the cytoskeleton in coeliac disease. Gut 2000;47(4):520–6.
- [75] **Clemente MG., Musu MP., Troncone R., Volta U., Congia M., Ciacci C., et al.**
Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. Am J Gastroenterol 2004;99(8):1551–6.
- [76] **Tuckova L., Karska K., Walters JR., Michalak M., Rossmann P., Krupickova S., et al.**
Anti-gliadin antibodies in patients with celiac disease cross-react with enterocytes and human calreticulin. Clin Immunol Immunopathol 1997;85(3): 289–96.
- [77] **Sanchez D., Tuckova L., Sebo P., Michalak M., Whelan A., Sterzl I., et al.**
Occurrence of IgA and IgG autoantibodies to calreticulin in coeliac disease and various autoimmune diseases. J Autoimmun 2000;15(4):441–9.
- [78] **Stulik J., Hernychova L., Porkertova S., Pozler O., Tuckova L., Sanchez D., et al.**
Identification of new celiac disease autoantigens using proteomic analysis. Proteomics 2003;3(6):951–6.

- [79] **Taylor KB., Truelove SC., Thomson DL., Wright R.**
An immunological study of
coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. Serological reactions to
gluten and milk proteins. Br Med J 1961;2(5269):1727–31.
- [80] **Berger E.**
Allergic pathogenesis of celiac disease with studies of the splitting up
of pathogenic antigens by enzymes. Bibl Paediatr 1958;6(67):1–55.
- [81] **Berger E., Buergin-Wolff A., Freudenberg E.**
Diagnostic value of the demonstration
of Gliadin antibodies in celiac disease. Klin Wochenschr 1964;42:788–
90.
- [82] **Unsworth DJ., Kieffer M., Holborow EJ., Coombs RR., Walker-Smith JA.**
IgA antigliadin antibodies in coeliac disease. Clin Exp Immunol
1981;46(2):286–93.
- [83] **Seah PP., Fry L., Hoffbrand AV., Holborow EJ.**
Tissue antibodies in dermatitis
herpetiformis and adult coeliac disease. Lancet 1971;1(7704):834–6.
- [84] **Seah PP., Fry L., Rossiter MA., Hoffbrand AV., Holborow EJ.**
Anti-reticulin antibodies in childhood coeliac disease. Lancet
1971;2(7726):681–2.

- [85] **Seah PP., Fry L., Holborow EJ., Rossiter MA., Doe WF., Magalhaes AF., et al.**
Antireticulin antibody: incidence and diagnostic significance. *Gut* 1973;14(4):311–5.
- [86] **Alp MH., Wright R.**
Autoantibodies to reticulin in patients with idiopathic steatorrhoea, coeliac disease, and Crohn's disease, and their relation to immunoglobulins and dietary antibodies. *Lancet* 1971;2(7726):682–5.
- [87] **Chorzelski TP., Sulej J., Tchorzewska H., Jablonska S., Beutner EH., Kumar V.**
IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease.
Ann N Y Acad Sci 1983;420:325–34.
- [88] **Dieterich W., Ehnis T., Bauer M., Donner P., Volta U., Riecken EO., et al.**
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3(7):797–801.
- [89] **Molberg O., McAdam SN., Korner R., Quarsten H., Kristiansen C., Madsen L., et al.**
Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4(6):713–7.

- [90] **van de Wal Y., Kooy Y., van Veelen P., Pena S., Mearin L., Papadopoulos G., et al.**
Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998;161(4):1585–8.
- [91] **Fleckenstein B., Qiao SW., Larsen MR., Jung G., Roepstorff P., Sollid LM.**
Molecular characterization of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides. *J Biol Chem* 2004;279(17):17607–16.
- [92] **Sollid LM., Molberg O., McAdam S., Lundin KE.**
Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase-guilt by association? *Gut* 1997;41(6):851–2.
- [93] **Marietta EV., Rashtak S., Murray JA.**
Correlation analysis of celiac sprue tissue transglutaminase and deamidated gliadin IgG/IgA. *World J Gastroenterol* 2009;15(7):845–8.
- [94] **Korponay-Szabo IR., Vecsei Z., Kiraly R., Dahlbom I., Chirido F., Nemes E., et al.**
Deamidated gliadin peptides form epitopes that transglutaminase antibodies recognize. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):253–61.
- [95] **Mothes T.**
Deamidated gliadin peptides as targets for celiac disease-specific antibodies. *Adv Clin Chem* 2007;44:35–63.

- [96] **Boige V., Bouhnik Y., Delchier JC., Jian R., Matuchansky C., Andre C.**
Anti-endomysium and anti-reticulin antibodies in adults with celiac disease followed-up in the Paris area. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20:931–7.
- [97] **André C.**
Anticorps anti-transglutaminase tissulaire. *Spectra Biologie* 2001;20:39–43
- [98] **Kelly CP., Feighery CF., Gallagher RB., Gibney MJ., Weir DG.**
Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns of response in serum, saliva, and intestinal secretions. *Dig Dis Sci* 1991;36:743–51.
- [99] **Chorzelski TP., Sulej J., Tchorzewska H., Jablonska S., Beutner EH., Kumar V.**
IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420:325–34.
- [100] **Ladinser B., Rossipal E., Pittschieler K.**
Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut* 1994;35:776–8.
- [101] **Burgin-Wolff A., Gaze H., Hadziselimovic F., Huber H., Lentze MJ., Nussle D., et al.**
Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941–7.

- [102] **Dieterich W., Laag E., Schopper H., Volta U., Ferguson A., Gillett H., et al.**
Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317–21.
- [103] **Amin M., Eckhardt T., Kapitza S., Fleckenstein B., Jung G., Seissler J., et al.**
Correlation between tissue transglutaminase antibodies and endomysium antibodies as diagnostic markers of coeliac disease. *Clin Chim Acta* 1999;282:219–25.
- [104] **Troncone R., Maurano F., Rossi M., Micillo M., Greco L., Auricchio R., et al.**
IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 1999;134:166–71.
- [105] **Koop I., Ilchmann R., Izzi L., Adragna A., Koop H., Barthelmes H.**
Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2009–14.
- [106] **Pais WP., Duerksen DR., Pettigrew NM., Bernstein CN.**
How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of coeliac disease? *Gastrointest Endosc* 2008;67(7):1082–7.

- [107] **Collin P., Kaukinen K., Vogelsang H., Korponay-Szabo I., Sommer R., Schreier E., et al.**
Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(1):85–91.
- [108] **Patey-Mariaud De Serre N., Verkarre V., Cellier C., Cerf-Bensussan N., Schmitz J., Brousse N.**
Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:436–46.
- [109] **Marsh MN.**
Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("coeliac sprue"). *Gastroenterology* 1992;102:330–4.
- [110] **Marche C., Laumonier R., Métayer J.**
Les atrophies villositaires. Aspects histologiques, immunohistochimiques et ultrastructuraux. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.*, 1972 ; 8 : 387-405.
- [111] **Ferguson A., Murray D.**
Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971;12(12):988–94.

- [112] **Kutlu T., Brousse N., Rambaud C., Le Deist F., Schmitz J., Cerf-Bensussan N.**
Numbers of T cell receptor TCR ab + but not of TCR gd+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long-term normal diet. Gut 1993;34:208–14.
- [113] **Halstensen TS., Scott H., Brandtzaeg P.**
Intraepithelial T cells of the TcRab CD8+and Vd/jd1 phenotypes are increased in coeliac disease. Scand J Immunol 1989;30:665–72.
- [114] **Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C.**
Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi. Hépatogastro, 2006 ; 13 : 369-377.
- [115] **Haute Autorité de Santé (HAS).**
Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque: diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. Rapport de la Haute Autorité de Santé, janvier 2007.
- [116] **Gay G., Delvaux M., Faasler I.**
la capsule endoscopique. Gastroenterol clin biol 2003 ; 27 :42-47
- [117] **Sudbrack Tatiana ., Weber Furlanetto Tatiana.**
Diagnosis of celiac disease in adults. Rev assoc Med Bras 2010; 56: 122-126.
- [118] **Collin P., Salmi J., Hallstrom O., Oksa H., Oksala H., Maki M., et al.**
High frequency of coeliac disease in adult patients with type-I diabetes. Scand J Gastroenterol 1989;24:81–4.

- [119] **Counsell CE., Taha A., Ruddell WS.**
Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. Gut 1994;35:844–6.
- [120] **Bushara KO., Goebel SU., Shill H., Goldfarb LG., Hallett M.**
Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. Ann Neurol 2001;49:540–3.
- [121] **Dickey W., McMillan SA., Callender ME.**
High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol 1997;25:328–9.
- [122] **Bardella MT., Vecchi M., Conte D., Del Ninno E., Fraquelli M., Pacchetti S., et al.**
Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999;29:654–7.
- [123] **Martinelli P., Troncone R., Paparo F., Torre P., Trapanese E., Fasano C, et al.**
Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. Gut 2000;46:332–5.
- [124] **Ludvigsson JF., Ludvigsson J.**
Coeliac disease in the father affects the newborn. Gut 2001;49:169–75.
- [125] **Gale L., Wimalaratna H., Brotodiharjo A., Duggan JM.**
Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. Gut 1997;40:492–6.
- [126] **Carnicer J., Farre C., Varea V., Vilar P., Moreno J., Artigas J.**
Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:263–7.

- [127] **Presutti J.,CangeniM.,Cassidy H.,et al.**
Celiac disease.Am fam Physician 2007;76:1795-1802.
- [128] **Freeman HJ.**
Malignancy in adult celiac disease.World J Gastroenterol 2009;
15:1581- 1583.
- [129] **Askling J., Linet M., Grindley G., et al.**
Cancer incidence in a population-based cohort of individuals
hospitalized with celiac disease or dermatite herpetiform.
Gastroenterology 2002;123: 1428-1435.
- [130] **Velia Stazi A.,Trecca A., Trinti B.**
Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive
disorders.world J Gastroenterol 2008;14: 498-505.
- [131] **Freeman HJ.**
Reproductive changes associated with celiac disease. World J
Gastroenterol 2010.16:5810-5814.
- [132] **peraaho M .,Collin P., Kaukinen K., et al.**
Oats can diversify a GFDin CD and DH.J Am Diet Assoc 2004;
104:1148-1150.
- [133] **Cegarra M.**
Le régime sans gluten : difficulté du suivi. Archives de pédiatrie 2006;
13: 572-578.

- [134] **Catassi C., Fabiani E., Iacono G et al.**
A prospective double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. Am J clin nutr 2007 ; 85 : 160-166.
- [135] **Hischenhuber C., Crevel R., Jarry B., et al.**
Safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or celiac disease. Aliment pharmacol Ther 2006;23: 559-575.
- [136] **Tack G., Wieke H., Verbeek M et al.**
The spectrum of celiac disease : epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat rev Gastroenterol hepatol 2010; 7, 204-213.
- [137] **Schimtz J.**
Le régime sans gluten chez l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture 2007; 20 : 337-344.
- [138] **Vasquez H., Mazure R., Gonzalez D., et al.**
Risk of fractures in Celiac disease patients ; a cross-sectional, case-control study. Am J Gastroenterol hepatol 2000, 95: 183-189.
- [139] **Hopper AD ., Hadjivassiliou M., Hurlstone DP., et al.**
what is the role of serologic testing in CD? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. Clin Gastro Enterol hepatol 2008; 6: 314-320.
- [140] **Mariné M., Fernandez F ., Asina M ., et al.**
Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population . World J Gastroenterol 2009; 15: 1331-1338.

- [141] **Rostom A., Murray J., Kagnoff M.**
Medical position statement on celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1977-1980.
- [142] **See Jet al .**
Gluten-free Diet : The Medical and Nutrition Management of celiac Disease. *Nutrition in Clinical Practice* 2006; 21: 1-15.
- [143] **www.maladiecoeliaque.com,**
site du GERMC (groupe d'étude et de recherche sur la Maladie coeliaque) consulté le 15 /08/2015.
- [144] **Richard I.**
la maladie coeliaque : du diagnostic à la prise en charge. Thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie, université Nantes facultés de pharmacie Année 2007 ; 108 : 83-84.
- [145] **Boulaich A.**
la maladie coeliaque et le foie .Thèse pour obtention de doctorat d'état en médecine ; Université Mohamed V faculté de médecine et de pharmacie-Rabat Année 2012 ; 189 :47-48.
- [146] **L'alimentation de 0 à 3 ans.**
Le moniteur des pharmacies 2005, cahier II du n° 2604.
- [147] **Chevallier L.**
50 ordonnances alimentaires. Editions Masson p 170-173.
- [148] Site internet **www.afdiag.org** consulté le 15 /11 /2015.

- [149] **Weber A.**
la maladie coeliaque : physiopathologie, et traitement. Thèse de
diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de Lorraine 2012 ;
86 : 52-55.
- [150] **Sollid Ludvig M., khoslan C.**
futur therapeutic options for celiac disease.Nature clinical practice
gastroenterology and hepatology 2005; 2:140-146.
- [151] **Esposito C., Caputo I., Troncone I.**
Therapeutic strategies for celiac disease: Tissue Transglutaminase as a
Target. Current medicinal chemistry 2007; 14:2572-2580.
- [152] **Tennyson C., Lewis S.,Green P.**
New and developing therapies for celiac disease. ther adv Gastroenterol
2009; 303-309.
- [153] **Schuppan D., Junker Y., Barisani D.**
Celiac Disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology
2009; 137: 1912-1933.
- [154] **Cerf-Bensussan N., Heymann M.**
Maladie coeliaque : un premier pas vers une évolution thérapeutique ?
Gastroenterol Clin Bio 2003; 27 : 352-353.
- [155] **Cerf-Bensussan N., Matysiak-Budnik T., Cellier C., et al.**
Oral proteases: a new approach to managing celiac disease. Gut 2007;
56: 157-160.

- [156] **Sollid LM ., Lundin KEA.**
Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 3-7.
- [157] **Gass J., Bethume M., Seigle M et al .**
Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterolgy* 2007; 133: 472-480.
- [158] **Rizello C., De Angelis M., Di Cangno R., et al.**
Highly efficient gluten degradation by lactobacilli abd fungal protease during food processing: new perspectives for disease. *Applied and environmental microbiology* 2007; 73: 4499-4507.
- [159] **Pinier M., Verdu E., Nasser-Eddine M., et al .**
Polymeric binders supress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium. *Gastroenterology* 2009; 136: 288-298.
- [160] **Hoffmann K., Alminger M., Andlid T., et al.**
Blocking peptides decrease tissue transglutaminase processing of gliadin in vitro. *J Agric.Food chem.* 2009; 57: 10150-10155.
- [161] **Xia J.,siegel M., Bergseng E., et al.**
Inhibition of HLA-DQ2 mediated antigen presentation by analogues of a high affinity 33- residue peptide from alpha-2 gliadin. *J Am chem. Soc* 2006; 128: 1859-1867.

[162] **Kim C., Quarsten H., Bergseng E., et al.**

Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. PNAS 2004, 101:4175-4179.

[163] **Villadsen et al .**

HuMax-IL15 reduces the severity of psoriasis in human skin grafts transplanted on to SCID mice. Brit J Dermatol 2002; 147: 1064.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
الحمد لله العظم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 87

سنة : 2015

الداء الزلاقي ودور الصيدلي في العلاج والتوعية الصحية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : المهدي الجعفري

المزاد في: 03 غشت 1987 بالقيطرة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الداء الزلاقي – الغلوتين – التهاب الأمعاء المزمن – دور الصيدلي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة : فاطمة جابوبريك

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة : سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم

السيدة : زهرة لمخنت

أستاذة مبرزة في علم الطفيليات

أعضاء