



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 59

Mal adie coel iaque : diagnostic et traitements

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Samahe EL BADMOUSSI

Née le 03 Avril 1997 à Fès

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Maladie cœliaque; Intolérance au gluten; Maladie auto-immune;
Régime sans gluten; Prise en charge par les pharmaciens

Membres du Jury :

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Jamal LAMSAOURI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Madame TADLAOUI Yasmina

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

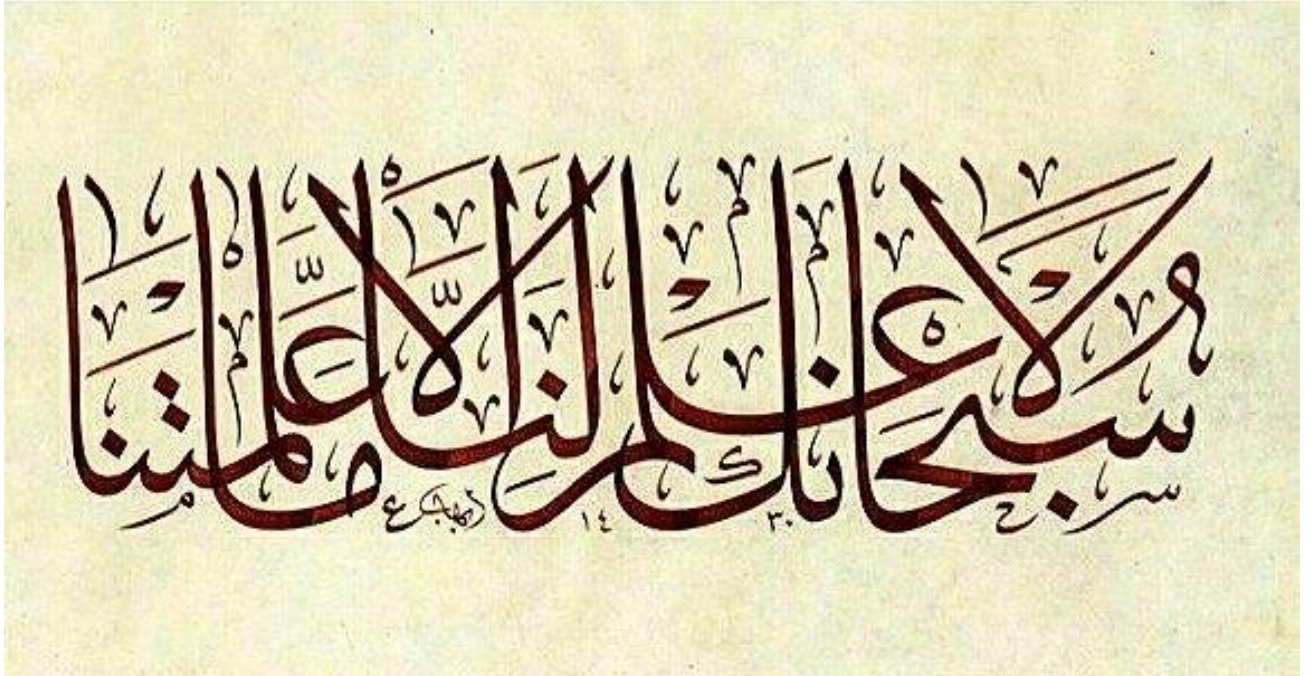
Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



صدق الله العلي العظيم



DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen FMPT
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie Inspecteur du SSM
Pr. BENTAHILA Abdelali Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae Ophtalmologie

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
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. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR 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
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
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

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie

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*

Ophthalmologie
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*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR



Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents

A mon cher papa, l'homme précieux de ma vie à qui je dois tout.
Merci d'être à mes côtés et de veiller sur moi. Merci pour ton amour
inconditionnel et ton soutien continu tout au long de ses années.
Grace à ta confiance et ton éducation je suis la femme fière, forte et
indépendante que je suis aujourd'hui je t'en remercierai jamais assez.

A ma précieuse maman, ma source d'énergie et d'affection.

Je te serai toujours reconnaissante pour tous les sacrifices que tu t'es donnés pour
mon épanouissement et mon éducation. Merci pour ta patience, ton amour et
pour toutes les valeurs nobles que tu m'as appris. J'ai appris de toi de ne jamais
baisser les bras et d'aller au-delà de mes rêves donc je ne m'arrêterai
pas là. Je te promets de combler ta fierté et d'être entreprenante.
Votre présence me donne le courage d'affronter tous les problèmes
de la vie. Que dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A mon frère Walid

*Je tiens à exprimer ma gratitude pour ton soutien, tes encouragements,
l'intérêt et l'aide que tu as porté à cette recherche.
Je te dédie ce travail et par la même occasion je tiens
à te dire à quel point je t'aime. Je te souhaite
tout le bonheur du monde.*

A mes chères sœurs

*Amira, ma grande sœur, ma meilleure amie, ma confidente.
Merci d'être à mes côtés, de m'orienter et de m'accepter dans tous mes états.
Tes encouragements m'ont beaucoup aidé à surmonter tous les bas
de la vie. Merci pour être-là, je t'aime très fort. Je te souhaite une vie
comblé de joie, de succès et de santé.*

*Yasmine, mon adorable chérie d'amour. L'amour et l'affection
que je porte pour toi ne sauraient être exprimés en quelques lignes.
Ta tendresse me rappelle à quel point je suis chanceuse d'avoir une petite
sœur comme toi. Je te souhaite une longue heureuse vie ma petite blonde.*

A toute ma famille maternelle et paternelle

Je vous dédie ce travail en guise de mon grand respect et amour pour vous avec tous mes souhaits de bonheur et de santé.

A mes amis et amies

Amine et Nassime, mes amis pour toujours et mes vrais collègues. Merci infiniment pour votre aide, votre temps et votre attention que vous m'avez toujours accordés sans hésiter. Jamais je n'oublierai nos moments passés ensemble, les plus amusantes et les plus stressantes. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon grand respect et mon affection la plus sincère. Fati, Salwa, Soukaina, Nabila, Touria et Zaineb... je vous exprime mes sentiments les plus sincères et que notre amitié durera toute notre vie. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant une très belle vie.



Remerciements

*Avant tout je voudrais remercier, mon directeur de thèse
Professeur Jamal LAMSAOURI, de m'avoir fait l'honneur
d'accepter de présider ce jury malgré votre agenda chargé.
Merci pour votre patience, votre disponibilité, vos conseils
et votre soutien tout au long de la réalisation de ce travail.*

*J'adresse mes profonds remerciements
au Professeur **TADLAOUI Yasmina** pour ses conseils, son encadrement
tout au long de mon cursus et d'avoir accepté de juger ce travail ainsi
de participer à mon jury de thèse.*

*Je remercie le **Professeur Jaouad EI HARTI** de m'avoir fait l'honneur
d'être l'examineur de ma thèse et de faire partie des membres de ce jury.
Veuillez trouver l'expression de de ma profonde reconnaissance
et de ma haute considération.*

*Pour le **professeur Mustapha BOUATIA**, je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant au jury de ma thèse, et d'avoir apporté votre expertise pour l'évaluation et l'amélioration de ce travail.*



***Liste
des abréviations***

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
Ag	: Antigène
AI	: Auto-immune
CBP	Cirrhose Biliaire Primitive
CD 71	: Les récepteur cluster de différenciation 71
CD	: Cellule dendritique
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellules présentatrice d'antigène
DT1	: Le diabète type 1
EATL	: Le lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie
ESPGHAN pédiatrique	: La société européenne de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition
GTP	: Guanosine triphosphate
HLA	: Antigènes des leucocytes humains
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
JS	: Les jonctions serrées
LIE	: Lymphocytes intra-épithéliaux
Ly	: Lymphocyte
LyB	: Lymphocyte B
LyT h1	: Lymphocyte T helper 1
LyT	: Lymphocyte T
MC	: Maladie cœliaque
NK	: Cellule naturelle tueuse ou Natural Killer

PNE : Polynucléaire éosinophile
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PR : La polyarthrite rhumatoïde
RSG : Régime sans gluten
SI : Système immunitaire
SR : La sprue réfractaire
TG2 : Transglutaminase de type 2
Vit D : Vitamine D



***Liste
des illustrations***

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Céréales de blé, orge, seigle et avoine	6
Figure 2: Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde	8
Figure 3: Modèle iceberg de Fasano et Catassi représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque.	9
Figure 4: HLA-DQ de la classe II	11
Figure 5: Complexes CMH II-peptide de gluten	12
Figure 6: Le transport paracellulaire en physiologie (A) et dans la maladie cœliaque (B).....	15
Figure 7: le passage transcellulaire en physiologie (A) et dans la maladie cœliaque (B)	17
Figure 8: Activité enzymatique de la Transglutaminase 2.	17
Figure 9: Les différentes formes de la Transglutaminase 2	18
Figure 10: Mécanisme du peptide de la gliadine au niveau épithélial.....	19
Figure 11: la surexpression de la molécule pro-inflammatoire IL-15.	20
Figure 12: Effets de gluten sur les cellules épithéliales de l'intestin et les cellules présentatrices d'antigène.....	21
Figure 13: Schéma de la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque.	23
Figure 14: frotti sanguin présentant des corps d'Howell-Jolly.....	30
Figure 15: Muqueuse d'un patient atteint de la maladie cœliaque.	33
Figure 16: Détection d'IgA anti-endomysium par immunofluorescence indirecte.....	35
Figure 17: La recherche d'anticorps lors du diagnostic de la maladie cœliaque.....	37
Figure 18: Biopsie duodénale d'un patient normale et d'un malade cœliaque	39
Figure 19: Biopsie duodénale avec une atrophie villositaire totale, augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, hypercellularité du chorion et hyperplasie des cryptes	39
Figure 20: Classification de Marsh-Oberhuber selon une biopsie.	41
Figure 21: les principales alternatives thérapeutiques.	79
Figure 22: Autotest Gluten 2ème génération.	95
Figure 23: La notice d'utilisation de l'autotest GLUTEN AAZ.	96
Figure 24: Exacto autotest.....	97

Figure 25: La notice d'utilisation de l'autotest Exacto.	98
Figure 26: Les différentes interprétations des autotests.	99
Figure 27: Proportion de lieu d'exercice	105
Figure 28: Connaissance de la MC par les professionnels de santé	106
Figure 29: Connaissance des symptômes de la MC par les professionnels de santé.	107
Figure 30: Connaissance du traitement de la MC.	108
Figure 31: Pourcentage de professionnels de santé ayant des patients cœliaques.	109
Figure 32: Estimation de la proportion de patients cœliaques au sein des officines.	110
Figure 33: Pourcentage du sexe (Femme/Homme) des patients et leurs âges (Adulte/Enfant).....	110
Figure 34: Demande des patients cœliaques de conseils aux personnels de santé.	111
Figure 35: Fréquence de demande des conseils par les patients cœliaques.....	112
Figure 36: Présence ou absence de pathologies associées (PA) à la maladie cœliaque.....	113
Figure 37: Les pathologies associées à la maladie cœliaque.	113
Figure 38: Formes galéniques proposées par les professionnels de santé.....	114
Figure 39: Pourcentage des professionnels de santé orientant un patient à un gastro-entérologue. .	115
Figure 40: Pourcentage d'adhérence au régime sans gluten à 100%.....	116
Figure 41: Pourcentage de disposition des produits sans gluten en officine.....	117
Figure 42: Types de produits les plus achetés dans les officines.	118
Figure 43: Montant des achats des produits sans gluten par mois.	119
Figure 44: Frein principal de l'achat des produits sans gluten.....	120
Figure 45: Auto-tests sans gluten.....	120
Figure 46: Demande de conseils aux pharmaciens au Maroc et en France.....	123

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: <i>céréales et leurs pourcentages de prolamine</i>	7
Tableau 2: <i>Les signes cliniques de la maladie cœliaque</i>	28
Tableau 3: <i>Valeurs biologiques d'une anémie microcytaire induite par une carence martiale</i>	29
Tableau 4: <i>Résumé des différentes manifestations biologiques retrouvées dans la maladie cœliaque</i>	31
Tableau 5: <i>Les marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque</i>	34
Tableau 6: <i>Classification de Marsh-Oberhuber</i>	40
Tableau 7: <i>Classification de Corazza et Villanacci</i>	41
Tableau 8: <i>Comparaison entre la classification de Marsh-Oberhuber et celle de Corazza et Villanacci</i>	42
Tableau 9: <i>Tableau des produits généraux autorisés et interdits dans le cadre d'un régime strict en gluten</i>	55
Tableau 10: <i>Composants autorisés et interdits pour un malade cœliaque</i>	58
Tableau 11: <i>comparaison entre la maladie cœliaque et l'allergie au gluten</i>	70
Tableau 12: <i>Propriétés des plantes et huiles essentielles en phytothérapie et aromathérapie utilisées dans les troubles digestifs</i>	93



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : PATHOLOGIE	3
I. PRESENTATION DE LA MALADIE COELIAQUE	4
1. Histoire de la maladie	4
2. Origine de la maladie.....	5
3. Epidémiologie	7
4. Etiologie.....	10
4.1 Prédilection génétique.....	10
4.2 Age d'introduction de gluten et allaitement	12
4.3 Infections viral	13
4.4 Microbiote.....	14
5. Physiopathologie	15
5.1 Passage de la lumière intestinale au chorion	15
5.2 La transglutaminase 2.....	17
5.3 Immunité innée	18
5.4 Immunité adaptative	21
II. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE COELIAQUE	24
1. Les différentes formes de la maladie cœliaque.....	24
1.1 La forme classique ou typique	24
1.2 La forme non classique ou atypique.....	24
1.3 La forme symptomatique.....	24
1.4 La forme silencieuse ou asymptomatique	25
1.5 La forme subclinique.....	25
1.6 La forme potentielle	25
1.7 La forme latente	25
1.8 La forme réfractaire ou de non-réponse au régime sans gluten.....	26
1.9 La forme auto-immune	26

1.10	La forme séronégative	26
2.	Signes de la maladie cœliaque	27
2.1	Les signes cliniques.....	27
2.1.1	Chez l'enfant.....	27
2.1.2	Chez l'adulte	27
2.2	Les signes biologiques.....	28
2.2.1	Anémie	28
2.2.2	Hypovitaminose D et l'absorption du phosphore et calcium	29
2.2.3	Autre.....	30
2.3	Les signes histologiques	32
2.3.1	Atrophie villositaire et hyperplasie des cryptes.....	32
2.3.2	Augmentation des lymphocytes intra épithéliaux.....	32
2.3.3	Augmentation de la densité cellulaire du chorion.....	33
3.	Examens biologiques.....	34
3.1	IgA anti-endomysium.....	35
3.2	IgA anti-TG2.....	36
3.3	IgA et IgG anti-gliadine désamidée	36
4.	Examens histologiques	38
5.	Complications de la maladie cœliaque	42
5.1	Hyposplénisme.....	42
5.2	Sprue réfractaire.....	43
5.3	Complications malignes	44
5.4	Dermatite herpétiforme	45
6.	Pathologies associées.....	45
6.1	Pathologies AI.....	45
6.1.1	Diabète type 1	45
6.1.2	Thyroïdites AI.....	46
6.1.3	Polyarthrite rhumatoïde.....	46
6.2	Troubles neurologiques	47
6.2.1	Epilepsie	47

6.2.2	Troubles de l'humeur	48
6.3	Troubles cardio-vasculaires	48
6.4	Troubles osseux.....	49
6.5	Troubles sexuelles	50
III.	PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE COELIAQUE.....	51
1.	Régime sans gluten.....	51
1.1	Généralité.....	51
1.2	Définition d'un produit sans gluten.....	52
1.3	Conduite du régime sans gluten	53
1.3.1	Aliments purs autorisés	53
1.3.2	Les végétaux contenant le gluten	53
1.3.3	Aliments autorisés après le contrôle de la composition	54
2.	Educations des patients.....	57
3.	Traitements de l'ostéoporose et l'ostéopénie.....	59
4.	Traitements complémentaire.....	59
5.	Prise en charge des troubles psychologiques et impacts sociaux.....	60
6.	Les complications de la prise en charge	61
6.1	La résistance au régime sans gluten	61
6.1.1	Définition.....	61
6.1.2	Les critères du sprue réfractaire	62
6.1.3	Le traitement d'une sprue réfractaire	63
6.2	Principales complication liés au non adhérence du régime sans gluten.....	63
6.2.1	Les complications directes.....	64
6.2.2	Les complications indirectes.....	65
6.3	Cancers et lymphomes.....	67
7.	Confusion avec l'allergie au gluten.....	68
IV.	NOUVEAUX TRAITEMENTS / ESPOIRS THERAPEUTIQUES	71
1.	Les alternatives au régime sans gluten	71
1.1	Les études précliniques.....	71
a.	Action sur la gliadine	71

b.	Action des probiotiques sur la protéolyse de gluten	72
c.	Action par inhibition de la transglutaminase 2	72
d.	Action par inhibition du groupe HLA	73
e.	Action sur la réponse inflammatoire	73
f.	Action par inhibition des lymphocytes B	74
g.	Action par inhibition de l'interleukin-15.....	74
1.2	Les études cliniques.....	75
a.	Modification génétique du blé	75
b.	Action par glucocorticoïdes	75
c.	Action sur la lyse du gluten	75
d.	Séquestration du gluten	76
e.	Inhibiteur de la Zonuline	77
f.	Inhibition de l'infiltration des lymphocytes	77
g.	Traitement par les parasites	78
h.	Vaccination	78
2.	Autres thérapies en développement.....	80
2.1	Les cellules souches mésenchymateuses.....	80
2.2	Les nanoparticules.....	80
V.	ROLE DU PHARMACIEN	81
1.	Délivrance des médicaments.....	81
1.1	Recherche de gluten dans une spécialité pharmaceutique.....	81
1.2	Les excipients à base de blé.....	82
1.3	Modifications de la pharmacocinétique.....	89
2.	Traitement des pathologies associées.....	90
3.	Conseils à l'officine.....	91
4.	Tests au gluten	93
4.1	Autotest GLUTEN AAZ	94
4.2	Exacto Test Gluten.....	97

CHAPITRE 2 : INVESTIGATION AUPRES DES PHARMACIENS D’OFFICINE	
DANS LA GESTION DE LA MALADIE CÉLIAQUE.....	100
1. INTRODUCTION	101
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES	103
2.1- Population cible.....	103
2.2- Collecte des données	103
2.3- Instrument de mesure	104
2.4-Analyse des données	104
3. RESULTATS	105
3.1- Lieu d’exercice.....	105
3.2- Connaissance des professionnels de santé de la maladie cœliaque.....	106
3.3- Population de patients qui se présentent à la pharmacie	109
3.4- Patients cœliaques face au pharmacien	111
3.5- Produits sans gluten et pharmacie	117
4. DISCUSSION.....	121
CONCLUSION.....	129
RESUMES	132
ANNEXE.....	136
BIBLIOGRAPHIE	144



Introduction

La maladie cœliaque (MC) appelée aussi sprue cœliaque ou sprue non tropicale est une entéropathie alliée aux maladies auto-immunes induite par un antigène connu sous le nom de « gluten ». Elle se déclare chez des sujets génétiquement prédisposés. Cependant, seulement 1% l'expriment ou présentent des symptômes en prenant en considération que le gluten est largement présent dans notre alimentation. Cela prouve qu'il existe d'autres facteurs notamment environnementaux hors la génétique. A noter également que cette maladie est passée d'une exclusivement pédiatrique à une touchant tous les âges. En effet, il existe plusieurs formes dans la MC dont les formes atypiques sont les plus nombreuses.

La maladie cœliaque se caractérise histologiquement par une atrophie villositaire totale ou subtotale prédominante au niveau de l'intestin grêle avec un profil clinique digestif et parfois accompagné des signes extradigestifs. L'ingestion de gluten induit l'inflammation de l'intestin par l'activation du système immunitaire inné et adaptatif.

Le diagnostic de la maladie, se base principalement sur la recherche des auto-anticorps comme les anti-transglutaminases et il est confirmé par une biopsie intestinale.

A ce jour, le seul traitement thérapeutique possible est un régime alimentaire strict sans gluten. Ce traitement qui est à suivre à vie, permet la quasi-disparition des symptômes de la maladie et la réparation des lésions intestinales comme l'atrophie villositaire, et prévient aussi les complications graves qui peuvent être engendrées à long terme telles que l'ostéoporose. Cependant, l'adhésion au régime est très contraignante pour la plupart des malades cœliaques qui cherchent d'autres thérapies alternatives qui sont, jusqu'à présent, en cours de développement.

Ainsi, cette maladie étant que chronique nécessite l'accompagnement par le médecin traitant mais également le suivi et l'orientation par le pharmacien. Ce dernier considéré comme le professionnel de santé le plus proche des patients et ses services restent indispensables pour les malades dans leur combat du « sans gluten ». Il conseille et reste toujours à l'écoute de ces patients ainsi exerce son rôle de veille en termes de santé publique.

Ce document comprend, une revue bibliographique sur les actualités et les connaissances actuelles associées à l'étiopathogénie, la présentation clinique, diagnostic, traitement et la prise en charge de la maladie cœliaque ainsi qu'une investigation auprès des pharmaciens d'officines afin de déterminer la place des pharmacies d'officine dans la gestion de la maladie coeliaque.



Chapitre 1 : Pathologie

I. PRESENTATION DE LA MALADIE COELIAQUE

1. Histoire de la maladie

Au 2^{ème} siècle avant Jésus-Christ, un médecin grec nommé Aratée de Cappadoce a évoqué « un syndrome chronique de malabsorption » au regard des diarrhées chroniques, la cachexie progressive et la distension abdominal dont souffrent quelques enfants(1). La maladie d'origine intestinale a été ainsi reconnue et lui a été conférée le nom de « maladie cœliaque » du grec « koeliakos » signifiant littéralement « souffrance de l'intestin »(2).

En 1887, Samuel Gee, un médecin britannique décrive à nouveau l'affection dont souffre un jeune patient et ainsi il publie une description dite moderne du tableau clinique de la maladie. Partant des travaux d'Aratée, il continua ses recherches et il finit par affirmer qu'il s'agit d'une sorte « d'indigestion chronique » retrouvée non seulement chez les enfants mais chez les personnes de tout âge et qu'ils doivent suivre un régime approprié pour être guéries.

La cause de l'entéropathie au gluten ne s'est éclaircit qu'à partir des années 1940, quand Willem-Karel Dicke, un pédiatre hollandais, met en évidence un lien de causalité entre la consommation de pain et de céréales et les diarrhées abondantes. Cela a été confirmée quand la consommation du pain a été remplacée par de la nourriture non dérivée des graines durant la seconde guerre mondiale. Les symptômes des patients diminuent pendant cette période de restriction alimentaire et réapparaissent après la réintroduction du pain après la guerre. Suite à cela, Dicke et son collègue Van de kamer ont mené une expérimentation sur un groupe d'enfants atteints de cette entéropathie, et qui suivent une diète prédéfinie. Les selles sont pesées et les graisses fécales sont dosées comme mesure de malabsorption. Les graines de céréales comme le blé, l'avoine, le seigle et l'orge induisent, à un degré mineur, un syndrome de malabsorption et qui est rétabli après leurs éliminations. Par la suite, le gluten fut prouvé comme étant l'agent responsable de cette maladie.

En 1954, Jhon W Paulley a décrit la lésion cœliaque au niveau du duodénum proximal comme l'inflammation de la muqueuse, l'hyperplasie des cryptes et de l'atrophie villositaire.

En 1957, le développement de la capsule Crosby, appareil utilisé pour obtenir des biopsies des muqueuses de l'intestin grêle, a permis à la gastro-entérologue et pédiatre allemande Margot Shiner d'examiner la biopsie duodénale des patients atteints et de prouver l'atrophie des villosités et l'hypertrophie des cryptes. Elle a confirmé les observations précédentes, a expliqué les symptômes cliniques de la malnutrition et a fourni le premier test de diagnostic de la maladie, qui à ce jour est toujours nécessaire pour confirmer le diagnostic et aider au suivi des patients. (1)

Au début des années 1960, des études ont été menées par l'association « The Old Nabhaite Association (ONA) » et ont montré la contribution des facteurs génétiques de prédisposition. ONA a proposé la relation avec la dermatite herpétiforme en 1955, et elle a été confirmée en 1965 par Shuster et Marks. Puis Ann Ferguson a terminé la description histologique de la maladie cœliaque en 1971, où il a souligné l'augmentation massive des lymphocytes intra-épithéliaux.

Dans les années 1970, les anticorps (Ac) sériques anti-gluten et les auto-anticorps associés à cette pathologie ont été identifiés. Plus tard, dans les années 1990, le développement de ces tests sérologiques et leur application ont révélé la prévalence inattendue de la maladie cœliaque (de 0,3 % à 1 % en Europe et aux États-Unis). Ceci a balayé la croyance de longue date sur l'exclusivité de la maladie chez les enfants (1).

2. Origine de la maladie

Qu'est-ce que le gluten ?

Le terme « gluten » tient son origine du latin *glutinum* qui signifie liant, ou colle. Historiquement le gluten de blé a été décrit pour la première fois en 1745 par un professeur italien, Giacomo Beccari. Le terme de « gluten » désigne toujours « une structure en réseau qui se forme lors de l'hydratation et le pétrissage d'une farine de blé ».(3)

Le gluten est un mélange de protéines, associées à de l'amidon qui constitue la plupart des céréales et qui est responsable de l'élasticité de la pâte. Il constitue la masse des protéines (80%) insoluble dans l'eau après extraction de l'amidon. Seules les protéines du blé, de l'orge, du seigle et avoine sont toxiques pour les intolérants au gluten(4).



Figure 1: Céréales de blé, orge, seigle et avoine (2).

Le gluten est constitué de deux types de protéines permettent de stocker les oligo-éléments ou les acides aminés nécessaires au développement de la jeune pousse :

- Les glutélines, protéines de réserves de haut poids moléculaire présentent dans les graines, ont une forme allongée et se répartissent en deux groupes, les glutélines haut poids moléculaire et d'autres bas poids moléculaire. Ils donnent le caractère élastique à la pâte à pain.
- Les prolamines, protéines de stockage présentent dans les graines de céréales, sont des molécules monomériques caractérisées par de fortes teneurs en acide glutamique et en proline. Elles sont solubles dans l'alcool (Ethanol). Elles apportent les propriétés de viscosité et d'extensibilité à la pâte à pain.

Les protéines de la famille des prolamines sont responsables de l'intolérance et de la maladie cœliaque.

Les gliadines, prolamines du blé, ont été les plus étudiées car sont toxiques pour les patients atteints de la maladie cœliaque. Leurs toxicités sont dues non seulement par leur teneur en acides aminés porteurs de fonctions amides (glutamate et aspartate), mais également par leur teneur en proline.

Pour les autres céréales, les prolamines toxiques sont les sécalines pour le seigle et les hordéines pour l'orge. Le blé, le seigle et l'orge ont les mêmes séquences d'acide aminés dans leurs prolamines donc il faut systématiquement les exclure du régime alimentaire. Par contre, ces séquences ne sont pas trouvées dans les céréales comme le riz et le maïs, qui sont très bien tolérées.(5)

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

Tableau 1: céréales et leurs pourcentages de prolamine (6)

Céréales	Taux de prolamine
Blé	69% d'alpha gliadine
Epeautre	69% d'alpha gliadine
Kamut	69% d'alpha gliadine
Seigle	30 à 50% de sécaline
Orge	46% à 52% d'hordénine
Mais	55% de zénine
Sorgho	52% de cafirine
Millet	40% de panicine
Avoine	20% à 30% d'avenine
Teff	12%
Fonio	Inférieur à 10%
riz	5% d'orzénine

3. Epidémiologie

La maladie cœliaque a énormément évolué en passant du statut de maladie pédiatrique considéré comme rare à celui d'une pathologie fréquente touchant tout âge. La prévalence globale de la maladie cœliaque est de 1%. Cependant, il existe une discordance entre les populations. La prévalence en Europe est de 2% en Finlande, 1.2% en Italie, 0.9% en Irlande du Nord et 0.3% en Allemagne. Aux Etats-Unis la prévalence a connu une augmentation significative, elle est passée de 0.5% à 1.5 % en 2000. Des prévalences similaires sont observées en Afrique du Nord (0.53% en Egypte, 0.6% en Tunisie et 0.79% en Libye), en Inde (0.7%) et au Moyen Orient (0.88% en Iran et 0.6% en Turquie).

Il n'existe pas de données sur la prévalence de la MC au Japon et en Afrique sub-saharienne mais il y a des raisons de croire que la fréquence est la plus faible car les céréales de base sont naturellement sans gluten pour la plupart(7) (Figure 2).

La prévalence exacte est plus élevée en tenant compte des formes silencieuses et autres. Elle n'est révélée qu'après des études séro-épidémiologiques qui consiste à la recherche des anticorps notamment anti-endomysium, anti-transglutaminase et/ou anti-gliadine. Une étude réalisée sous le nom de « Trends in the Identification and Clinical Features of Celiac Disease in a North American Community, 1950-2001 » suggère qu'il existe 3 à 7 cas pour un seul cas diagnostiqué malade cœliaque(8). Une autre étude également confirme que la maladie cœliaque est sous diagnostiquée, et il est pratiquement impossible de préciser le nombre des personnes atteignant de cette entéropathie vu que 70% à 80% des cas échappent au diagnostic(7).

Les spécialistes estiment que près de 350.000 Marocains sont touchés par cette maladie, soit 1% de la population. Il est affirmé également que cette maladie touche particulièrement les habitants du Sud, tout en avisant sur le fait que les gens ignorent être atteints de cette maladie à cause de la difficulté à la diagnostiquer(9).

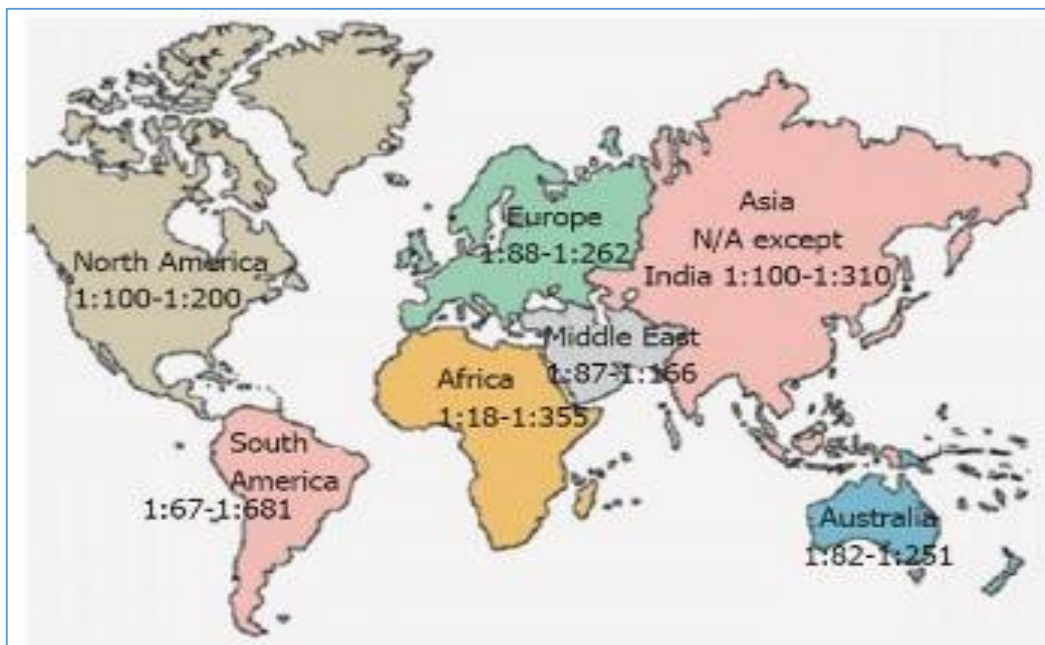


Figure 2: Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde (10).

La maladie touche les femmes plus que les hommes avec un rapport femme/homme de 2. Le diagnostic de la maladie était souvent posé chez l'enfant (2/3 des cas) et chez l'adulte (1/3) alors que maintenant il connaît une diminution dans la population pédiatrique. L'augmentation de l'incidence dans la population adulte est due à la révélation des formes tardives en particulier, et qui représente environ 20% des cas diagnostiqués chez l'adulte(11).

Le modèle de l'iceberg de la maladie cœliaque établi par Fasano et Catassi décrit ce problème de santé public et explique que la maladie s'exprime rarement sur le plan clinique.

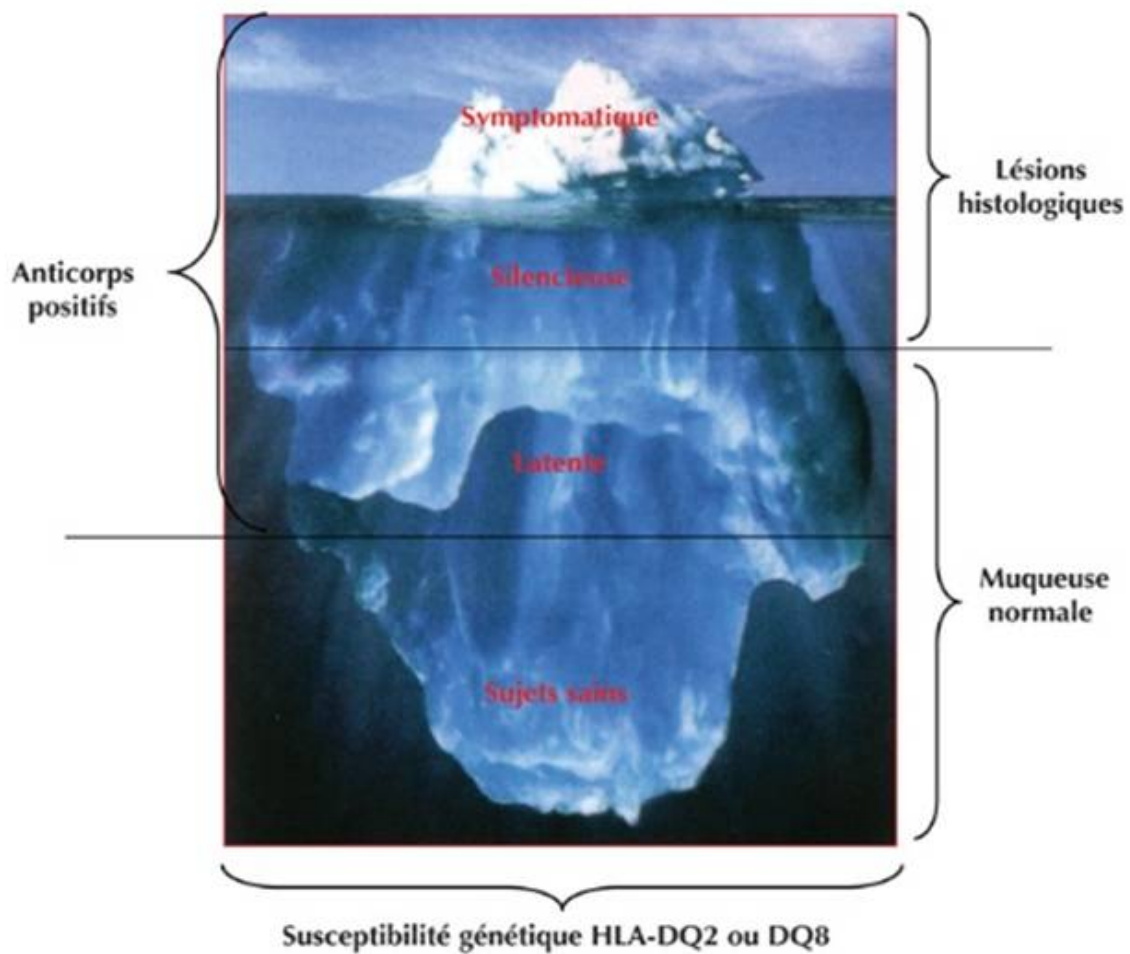


Figure 3: Modèle iceberg de Fasano et Catassi représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque (12).

La dernière partie inférieure de l'iceberg symbolise les sujets sains présentant seulement une susceptibilité génétique (molécule HLA-DQ2/DQ8). Au-dessus, on trouve la forme latente, malgré l'apparition d'Ac spécifiques et en absence d'atteinte muqueuse, cette catégorie de sujets reste toujours immergée. Une partie moins immergée de l'iceberg, représente la forme silencieuse, caractérisée par une atteinte histologique et des Ac positifs. La partie visible de l'iceberg en surface représente les patients symptomatiques possédant des Ac positifs avec des lésions histologiques ainsi une prédisposition génétique (figure 3).

Ce modèle montre qu'il est difficile d'établir un diagnostic complet. Il est donc encore moins évident de mener des études épidémiologiques d'autant plus que la forme symptomatique est bien inférieure en nombre à la forme silencieuse ou latente.(12)

4. Etiologie

4.1 Prédisposition génétique

Antigènes des leucocytes humains (HLA)

Comme beaucoup de pathologies auto immunes, la prédisposition génétique est l'une des causes principales de la survenue de la maladie (13) (14).

Les facteurs génétiques les plus définies sont les antigènes des leucocytes humains (HLA) de type II codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II).

Ces gènes résident sur le chromosome 6 et divisés en trois classes. HLA DQ est une protéine réceptrice de classe II à la surface des cellules étant responsable de la présentation des peptides à l'extérieur de la cellule aux cellules immunitaires. Contrairement aux molécules de type I qui présentent les peptides à l'intérieur de la cellule et les molécules de type III qui codent pour des protéines de complément. HLA DQ est composé d'un hétérodimère α/β codé par des gènes HLA DQA1 et HLA DQB1 respectivement. L'hétérodimère $\alpha\beta$ est un récepteur à la surface des cellules présentatrice d'antigène (CPA) (figure 4)(15).

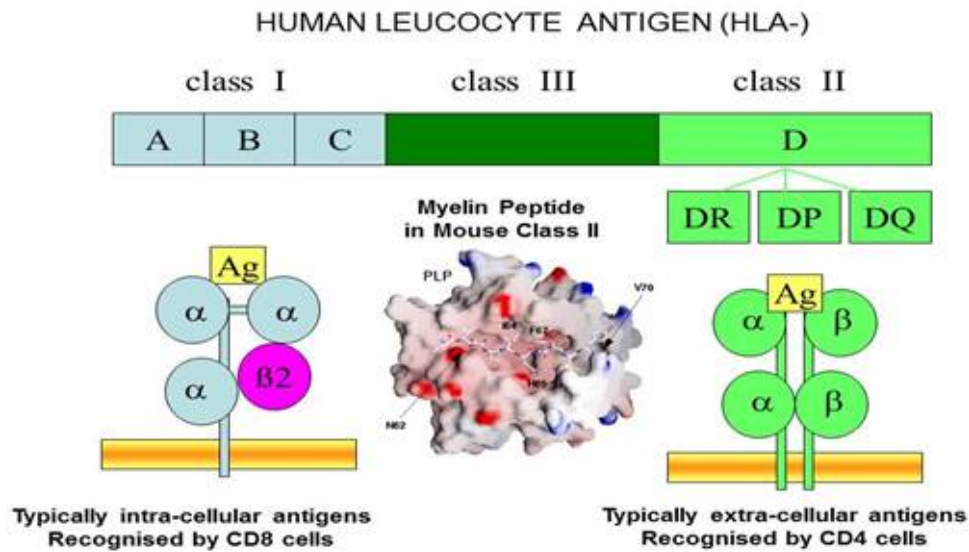


Figure 4: HLA-DQ de la classe II (16).

La prédisposition génétique de la maladie cœliaque est très complexe de sorte que le nombre, le type et la configuration des allèles DQA1 et DQB1 déterminent le risque de la maladie. Le système HLA DQ2 est activé dans 90% à 95% des cas et l'activation du système HLA DQ8 est de 5% à 10% des cas. Même si HLA DQ2 et HLA DQ8 sont essentiels pour développer la maladie cœliaque, il existe d'autres facteurs génétiques ou environnementaux sont impliqués dans son développement. Selon une étude, environ 25% à 30% de la population européenne possède le génotype HLA DQ8 ou HLA DQ2, or seulement 1% développeront cette maladie.

La maladie cœliaque dispose d'une forte composante héréditaire comme toute maladie auto-immune. En effet, environ 10 à 15% des patients cœliaques sont susceptibles de transmettre la maladie à leur descendance d'une prévalence de 70% à 85% chez les jumeaux monozygote et 10% pour les jumeaux dizygotes.

Plusieurs chercheurs ont essayé d'identifier d'autres parties du génome pouvant être impliqué dans l'apparition de la maladie. Ses études ont démontré qu'il existe plus de 100 gènes non-HLA associés à la pathologie (15).

Mode d'action des HLA

Les propriétés physicochimiques des molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 se lient d'une manière spécifique aux peptides désamidés du gluten par la transglutaminase tissulaire 2. Les molécules HLA possèdent dans leurs structures des charges positives capables de se lier aux charges négatives.

Concernant la molécule HLA DQ2, la lysine en position $\beta 71$ est apte à se lier sur les positions 4, 6 et 7 à des charges négatives. Elle se lie de préférence à un résidu glutamate du peptide de gluten en position 6. (17)

La molécule HLA DQ8 est un peu différente car le polymorphisme de la position $\beta 57$ confère un milieu favorable avec une préférence pour la liaison des résidus chargés négativement à P9. Ce polymorphisme confère la propriété de se lier aux peptides de gluten sans obligatoirement avec une liaison positive/négative. (17)

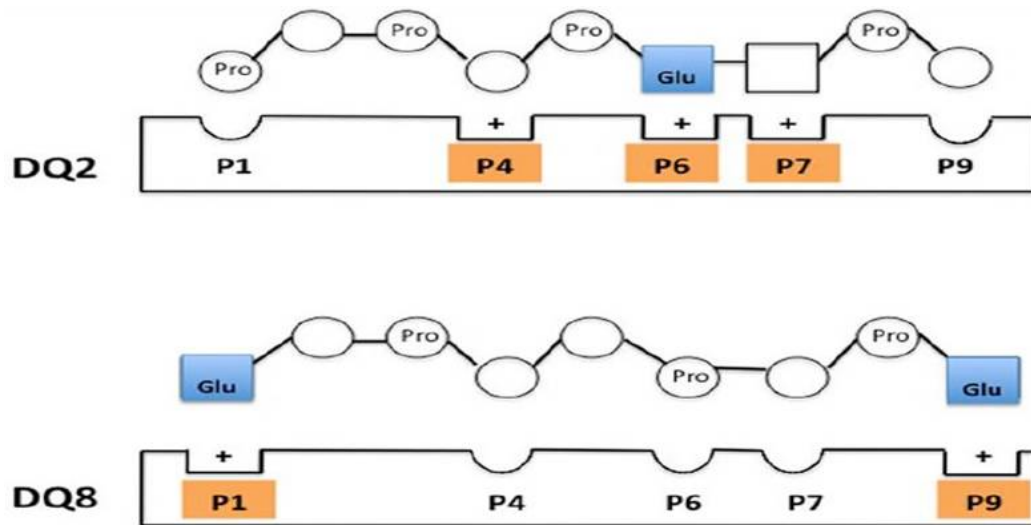


Figure 5: Complexes CMH II-peptide de gluten (18)

La figure en dessus (figure 5), présente l'affinité de la gliadine pour les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8. Elle affirme que la molécule HLA DQ2 a plus d'affinité puisqu'elle se lie aux 3 positions P4, P6 et P7. Alors que la molécule HLA DQ8 se lie aux poches à peptides P1 et P9. L'affinité aux épitopes de la gliadine par les CPA chez les sujets sain est inférieure à celui atteint de la maladie cœliaque. (18)

4.2 Age d'introduction de gluten et allaitement

De nombreuses études ont été faites pour savoir si l'âge d'introduction de gluten et l'allaitement pourraient être un facteur de risque pour déclencher la maladie cœliaque. Deux résultats contradictoires ont été conclus.

Selon la société européenne de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatrique (ESPGHAN), recommande d'introduire progressivement le gluten dans l'alimentation du nourrisson allaitant entre 4 à 6 mois. Les études ont permis d'identifier qu'un risque élevé de développer la maladie si le gluten est introduit avant l'âge de 3ème mois ou après le 7ème mois chez les nourrissons prédisposés. L'allaitement maternel semble avoir un rôle dans la protection du nourrisson contre le développement de la maladie. (19) (20).

Quant à l'étude suédoise nommée TEDDY acronyme de « The Environmental Determinants of Diabetes in the Young » qui a concerné une cohorte d'environ 6500 nouveaux nés issus de quatre pays (Finlande, Allemagne, Suède et Etats-Unis) dépistés avec un génotype HLA (à haut risque de développer la maladie cœliaque). Dans ces pays l'âge de l'introduction du gluten varie entre les pays. Les suédois sont les premiers à l'introduire alors que les américains sont les derniers (l'âge moyen est de 6 mois). Les résultats ont montré que quel que soit l'âge de l'introduction n'affecte pas sur le risque de développement de la maladie. Ainsi, l'allaitement reste intact vu que les enfants allaités au-delà de 1 mois après le premier contact alimentaire avec gluten, avait un risque accru de développer des Ac-antiTG2 mais pas forcément la maladie cœliaque.

En conclusion, l'âge n'est pas un facteur de risque mais plutôt dépend des facteurs environnementaux qui sont toujours méconnus. L'hypothèse émise est que la différence d'apparition de la pathologie entre les pays (plus élevé en Suède) proviendrait de la quantité de l'apport de céréales contenant du gluten au moment du sevrage.(21)

4.3 Infections viral

Depuis plusieurs années, des études ont montré que certains agents infectieux en particulier les virus étaient déclencheur de la maladie.

Chez l'homme, les traitements à base d'IFN- α (qui est produit par les cellules immunitaire en réponse aux infections virales) peuvent amener à l'apparition de la maladie. De plus, une étude épidémiologique suédoise a montré que les nouveau-nés contractant plusieurs infections virales lors des premiers mois de la vie avaient une plus grande incidence à développer la maladie. La plus grande prévalence des personnes développant la maladie cœliaque sont ceux infecté par les virus appartenant à la famille des Reovirus.

Communément, avec la diminution de l'immunité maternelle et la mise en place des diversifications alimentaire (notamment le blé), il est fréquent de subir des infections à Reovirus. Donc

les nouveau-nés sont susceptibles de contracter la maladie dans cette période. Il a aussi été montré que les personnes ayant la maladie cœliaque ont un taux plus élevé d'Anticorps dirigés contre les Réovirus que les personnes saines(22).

L'infection intestinale liée à ces virus altère la réponse immunitaire à un antigène oral (comme le gluten) mais aussi une altération de la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, entraînant une perméabilité tissulaire, une augmentation de l'expression de HLA DQ et une élévation accrue de la concentration des transglutaminases tissulaires.

Tous ces facteurs favorisent l'apparition de la maladie cœliaque (23).

4.4 Microbiote

Le microbiote fait l'objet de beaucoup d'études depuis des années. Il occupe une partie importante de la régulation et la maturation du système immunitaire (SI). Un déséquilibre de la flore est une des causes de certains troubles touchant l'organisme.

Quant à la MC, un lien a été établi entre la pathologie et la flore intestinale. Les recherches semblent montrer que la flore peut être impliquée dans la pathogénèse de la maladie et/ou dans sa progression et/ou dans le développement des manifestations cliniques. Les personnes atteintes de la maladie cœliaque sont caractérisées par une dysbiose.

La question qui se pose toujours; si ce déséquilibre joue un rôle dans la pathogénèse de la maladie ou bien résulte de l'inflammation liée à la maladie ou bien les deux (24).

Des études ont montré que la composition du microbiote est influencée par le type de l'alimentation chez les nouveau-nés (allaitement exclusif ou lait infantile) et le génotype HLA. Le microbiote des malades se caractérise par une élévation importante des bactéries du genre, E. Coli, Proteobacteria, Bacteroides et Staphylococcus et une baisse des bactéries comme Bifidobacterium et Lactobacillus (24).

Malgré l'ambiguïté du rôle du microbiote, certains aspects ont été démontrés :

- ❖ Le microbiote intervient dans l'inflammation liée au gluten ;
- ❖ Des patients sous régime sans gluten possèdent une flore intestinale équilibrée, d'autres non et présentant des symptômes persistants. On suppose que cette diète est en partie responsable de cette persistance ;
- ❖ Le microbiote « type » de la maladie n'est pas encore clairement identifié, mais certaines altérations microbiennes sont révélées dans les échantillons ;
- ❖ L'utilisation de probiotiques sélectionnés peut entraîner une diminution de l'inflammation et une amélioration des symptômes.

5. Physiopathologie

5.1 Passage de la lumière intestinale au chorion

L'absorption des nutriments notamment le gluten se fait à travers l'épithélium intestinal. Les entérocytes sont liés entre eux grâce à des jonctions : les jonctions serrées (JS), les jonctions adhérentes et les desmosomes (figure 6 A).

Deux voies sont impliquées :

- La voie paracellulaire implique les JS majoritairement entre lesquelles passent les ions et les petite molécules jusqu'au chorion (25).

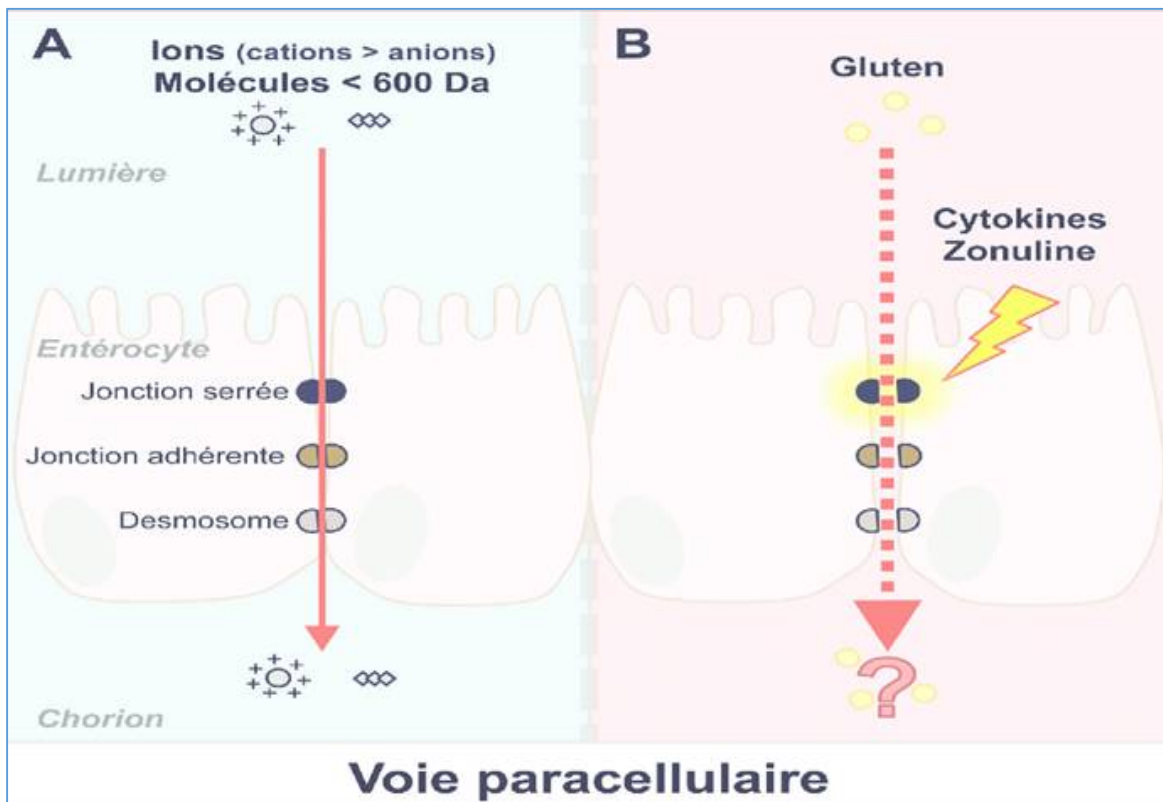


Figure 6: Le transport paracellulaire en physiologie (A) et dans la maladie cœliaque (B) (26).

Le gluten est détruit par des enzymes digestives libérant des fragments (peptides de la gliadine) dans la lumière intestinale. Dans le cas de la MC, les séquences peptidiques toxiques de la gliadine sont résistantes aux capacités enzymatiques digestives et restent alors intactes au contact de la muqueuse intestinale.

Au niveau de la paroi épithéliale, la gliadine va se fixer au récepteur membranaire, le CXCR3, qui va déclencher la production de la Zonuline (ou préhaptoglobine 2). Les entérocytes libèrent la Zonuline qui augmentera la perméabilité intestinale ainsi le passage para-cellulaire, en ouvrant les JS. Cette ouverture permet le passage de la gliadine dans le compartiment sous-épithélial (figure 6 B).

b) La voie trans-cellulaire est plus complexe car elle met en jeu différentes cellules intestinales. Elle permet le passage des grandes molécules (peptides). Les 90% de ses peptides sont digérées via le système lysosomal et l'endocytose, sont transformées en petits peptides ou bien des acides aminés puis transférées jusqu'au chorion. Les 10% passent d'une manière intacte et déclenchent la réaction immunitaire, soit en sein de l'entérocyte formant un exosome (complexe CMH-Peptide-Endosome) libéré dans le chorion, soit au niveau de ce dernier sous l'influence du complexe CMH-peptide (25).

Le passage de la gliadine par cette voie s'effectue par les IgA sécrétoires. Le complexe IgA-gliadine se fixe au niveau de la membrane épithéliale via les récepteurs cluster de différenciation (CD71). Cette fixation permet le passage trans-cellulaire de la gliadine.

Le CD71 est un récepteur ayant plusieurs rôles notamment la fixation de la transferrine et possède une légère affinité de fixation avec les IgA. Physiologiquement, les CD71 ne se trouvent qu'au niveau de la membrane basale des cellules intestinales et des cryptes. Dans la MC, la surexpression de CD71 est observée dans l'épithélium, surtout au niveau de la membrane apicale des cellules intestinales (donc en contact direct avec la lumière intestinale). Cette surexpression peut provenir de diverses causes, telles qu'une carence en fer, inflammation ou infection.

Les IgA anti-gliadine font partie de la réponse immunitaire de la maladie. Normalement ces Ac sont sécrétés dans la lumière intestinale afin de former un complexe immun, en se liant avec les Ag, qui sera éliminé. Toutefois avec la présence des CD71 au niveau apical, ce complexe va se fixer à ces récepteurs et favoriser l'entrée des gliadines au niveau du chorion et amplifier ainsi la réponse immunitaire. Dû au flux apico-basal, on estime que la TG2 serait aussi impliqué dans le transfert du gluten.

TG2 est présente en intracellulaire et extracellulaire. Elle présente deux conformations, ouverte et fermée selon sa localisation (figure 9) :

- Au sein de la cellule, la présence de guanosine triphosphate (GTP) et en absence de calcium attribue à la TG2 une forme fermée et un état inactif.
- En milieu extracellulaire possède une basse concentration en GTP par contre une concentration élevée en calcium. Ce qui crée un environnement favorable à l'activation de la TG2 avec une conformation ouverte. Or en état physiologique, le domaine extracellulaire baigne dans un milieu oxydant, la TG2 est inactif malgré sa forme ouverte, via les ponts disulphides formés. Pour activer la TG2 il suffit de créer un milieu réducteur comme par exemple une inflammation (28).

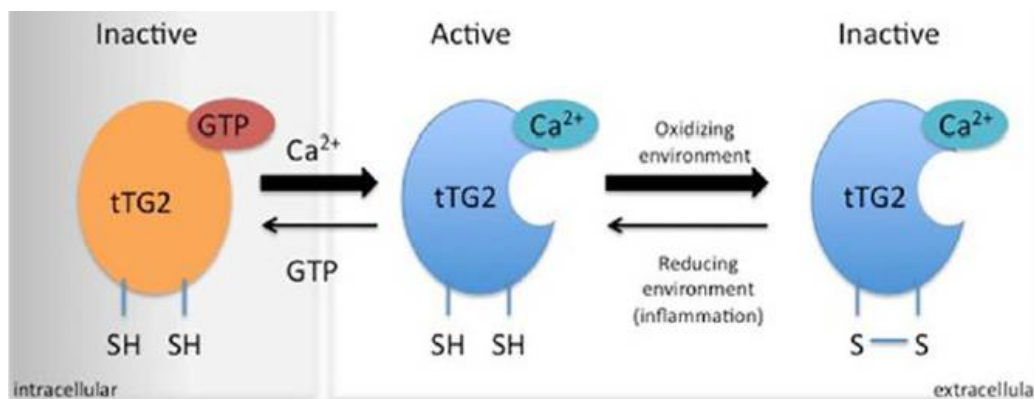


Figure 9: Les différentes formes de la Transglutaminase 2(17).

T Transglutaminase 2 : transglutaminase 2 (TG2) tissulaire ; SH : groupement thiol des acides aminés ; Ca²⁺ : calcium ionisé.

5.3 Immunité innée

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense de l'organisme. Elle met en jeu différents types cellulaires et différents acteurs moléculaires induisant une réponse inflammatoire.

L'agent déclencheur de cette immunité est le peptide 31-43 de l' α gliadine. Sa pénétration dans la cellule épithéliale provoque une altération du transport cellulaire et active le processus de stress. Il permet aussi la synthèse du récepteur EGF du CMH de classe I et des MAP kinase (29).

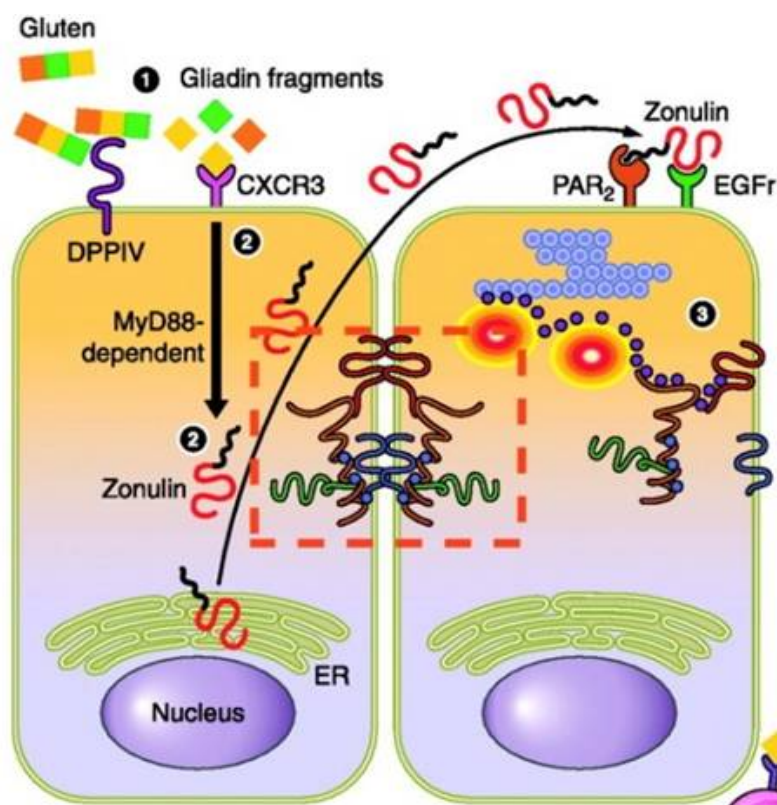


Figure 10: Mécanisme du peptide de la gliadine au niveau épithélial. (30)

DIPPV : Dipeptidyl-peptidase-4 ; CXCR3 : chemokine receptor ; PAR2 : protéase-activated receptors

Certaines cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 15 (IL-15) et INF (interféron γ) sont déclenchées dans l'immunité innée. Ces deux molécules vont induire l'activation des cellules dendritiques (CD), autres CPA et des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE).

IL-15 joue un rôle majeur dans l'immunité innée mais aussi l'immunité adaptative. Elle possède de multiples fonctions notamment la prolifération et le recrutement des LIE types lymphocytes T (LyT) CD8+ au niveau de la muqueuse intestinale, favorisant aussi leur action cytotoxique.

Dans la MC, IL-15 est surexprimé au niveau des entérocytes et des autres cellules mononuclées du chorion. Cette surexpression stimule l'expression de MICA par les cellules épithéliales ainsi l'expression des récepteurs des cellules NK (Natural killer). Par exemple, le NKG2D est un récepteur activateur appartenant à la superfamille des lectines de type C. Il est exprimé par la plupart des cellules naturelles tueuses (NK) et par la majorité des sous-populations lymphocytaires cytotoxiques (lymphocytes T CD8, $\gamma\delta$, et NKT) et le CD94/NKG2C où physiologiquement ne sont pas présent. La liaison entre MICA et NKG2D va entraîner une cytotoxicité contre les cellules épithéliales.

IL-15 limitera l'apoptose des LIE en leur conférant des signaux anti-apoptiques, engendrant son accumulation au niveau de la muqueuse. Et pour terminer, l'IL-15 bloque le facteur de croissance tumorale (tumor growth factor, (TGF)- β), une cytokine qui agit sur le rétrocontrôle des réponses immunitaires et plus généralement sur l'auto-immunité (1) (17).

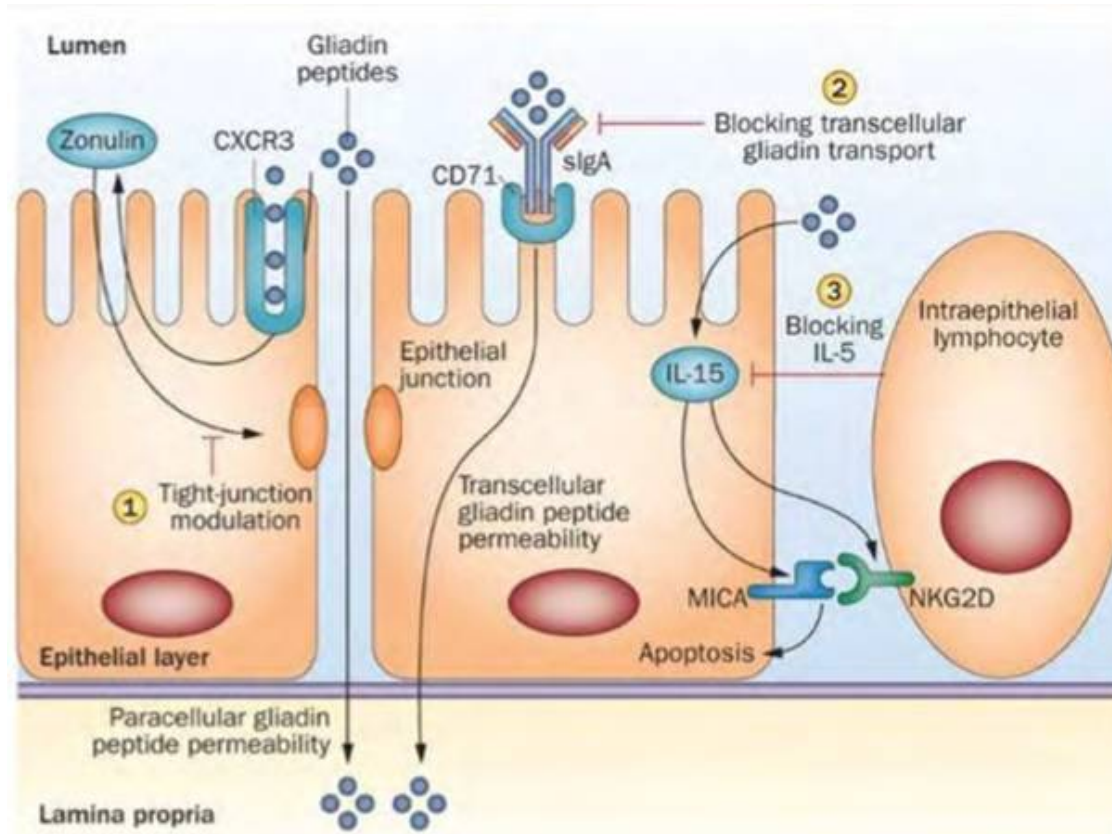


Figure 11: la surexpression de la molécule pro-inflammatoire IL-15 (30).

MICA : CMH classe I polypeptide-related sequence A ; *NKG2D* : Natural Killer Group 2 member D ;
sIgA : IgA sécrétoire

Outre l'implication de l'IL-15, il existe d'autres voies engagées dans l'immunité innée. Dans la MC, l'augmentation de l'antigène (Ag) E non classique du CMH de classe I est déterminée par une faible expression sur les cellules vus la limitation de son polymorphisme. Ces Ag sont exprimées sur la surface des entérocytes et identifiés par les NK entraînant ainsi leur lyse.

L'ATIs (protéines inhibitrices de l' α -amylase et de la trypsine) va activer le complexe TLR4-MD2-CD14 qui va agir sur la libération des cytokines pro-inflammatoire ainsi que sur la régulation de marqueurs de maturation.

Enfin, toutes ces altérations de la muqueuse intestinale conduiraient à une surproduction de PNN (Polynucléaires neutrophiles) et IL-8. Il semble que la gliadine possède un effet direct sur le recrutement des PNN via le récepteur du peptide de formyle (Formyl Peptide Receptor 1, FPR1) (13).

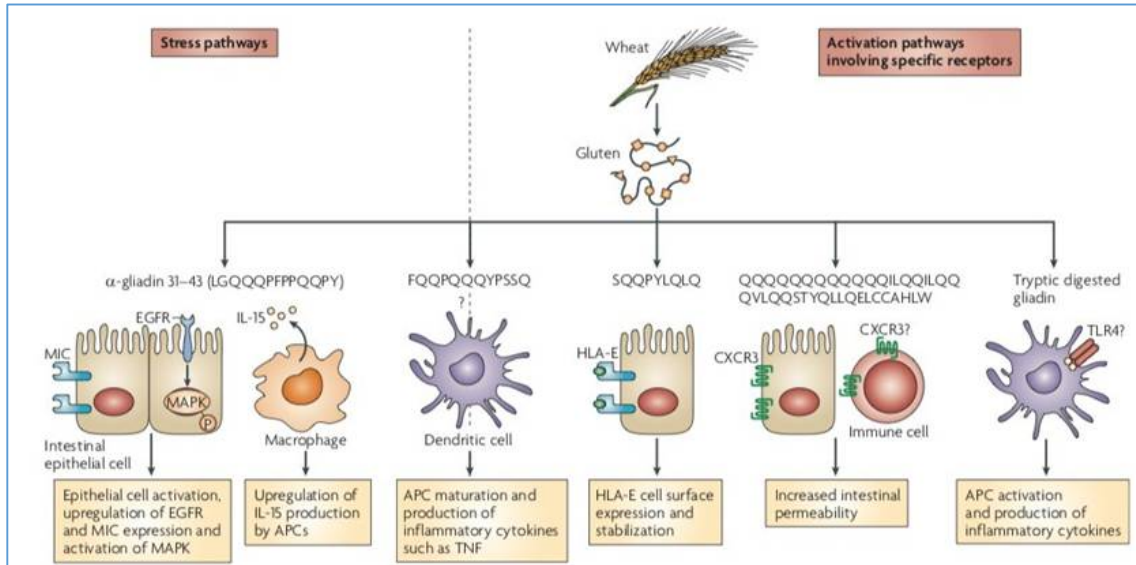


Figure 12: Effets de gluten sur les cellules épithéliales de l'intestin et les cellules présentatrices d'antigène (31). MAPK : Mitogen-activated protein kinases ; EGFR : Receptor Epidermal Growth Factor ; TNF : Tumor Necrosis Factor

5.4 Immunité adaptative

Dans la lamina de la muqueuse intestinale, le gluten est transporté par la transglutaminase 2 qui va désamider la gliadine par la transformation des glutamines en acide glutamiques. Une fois désamidé et transporté, ce dernier sera reconnu par les CPA notamment les cellules dendritiques (CD). Les CD vont fixer les résidus de l'acide glutamique via les molécules HLA DQ2 ou HLA DQ8 et vont migrer sur les plaques de Peyer ou dans les vaisseaux lymphatiques mésentérique pour présenter les peptides aux lymphocytes T CD4+ qui se différencieront en lymphocytes T spécifiques au gluten.

L'activation des LyT CD4+ va entrainer leur prolifération, production des cytokines pro-inflammatoire, de métallo-protéases ainsi que de facteurs de croissance.

L'une des cytokines clés de la réponse immunitaire est l'IFN- γ . Elle favorise l'action des LyT cytotoxique, avec l'IL-12 et l'IL-21, sur la muqueuse intestinale. La stimulation de la sécrétion de l'IL-15, d'HLA-E et du CMH de classe I provoque l'activation des LIE. A ce niveau, les lymphocytes intra-épithéliaux expriment le complexe CD94-NKG2C-DAP12 qui est reconnu par les HLA-E au niveau des entérocytes. (13,17,27)

Chez un sujet sain, la reconnaissance entre ce complexe immuno-récepteur et les molécules HLA-E n'existe pas et donc une absence de sécrétions de cytokines pro-inflammatoires et la lyse cellulaire des entérocytes, contrairement aux malades cœliaques.

L'IFN- γ permet aussi de différencier les LyT CD4+ en LyT helper 1 (LyT h1) qui participe au maintien de la réponse immunitaire. Les LyT h1 permet au LyB de se différencier en plasmocytes sécréteur d'IgA et d'IgG anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase de type 2. Ces auto-anticorps sont dirigés contre les protéines du soi.

Des études génétiques récentes ont été menées sur les LyT CD4+. Ils ont permis d'observer une diminution d'expression du gène BACH2 (un gène régulateur de l'immunité) chez les malades cœliaques. Dans la MC, la sous-expression du facteur de transcription BTB Domain And CNC Homolog 2 (BACH2) va permettre le maintien de l'inflammation via la surexpression des LyT h1 mais aussi à travers les LyT régulateurs (LyT reg). Il intervient aussi dans la régulation et la maturation des LyB. L'hémostase du SI est impactée d'une façon indirecte par sa diminution (27).

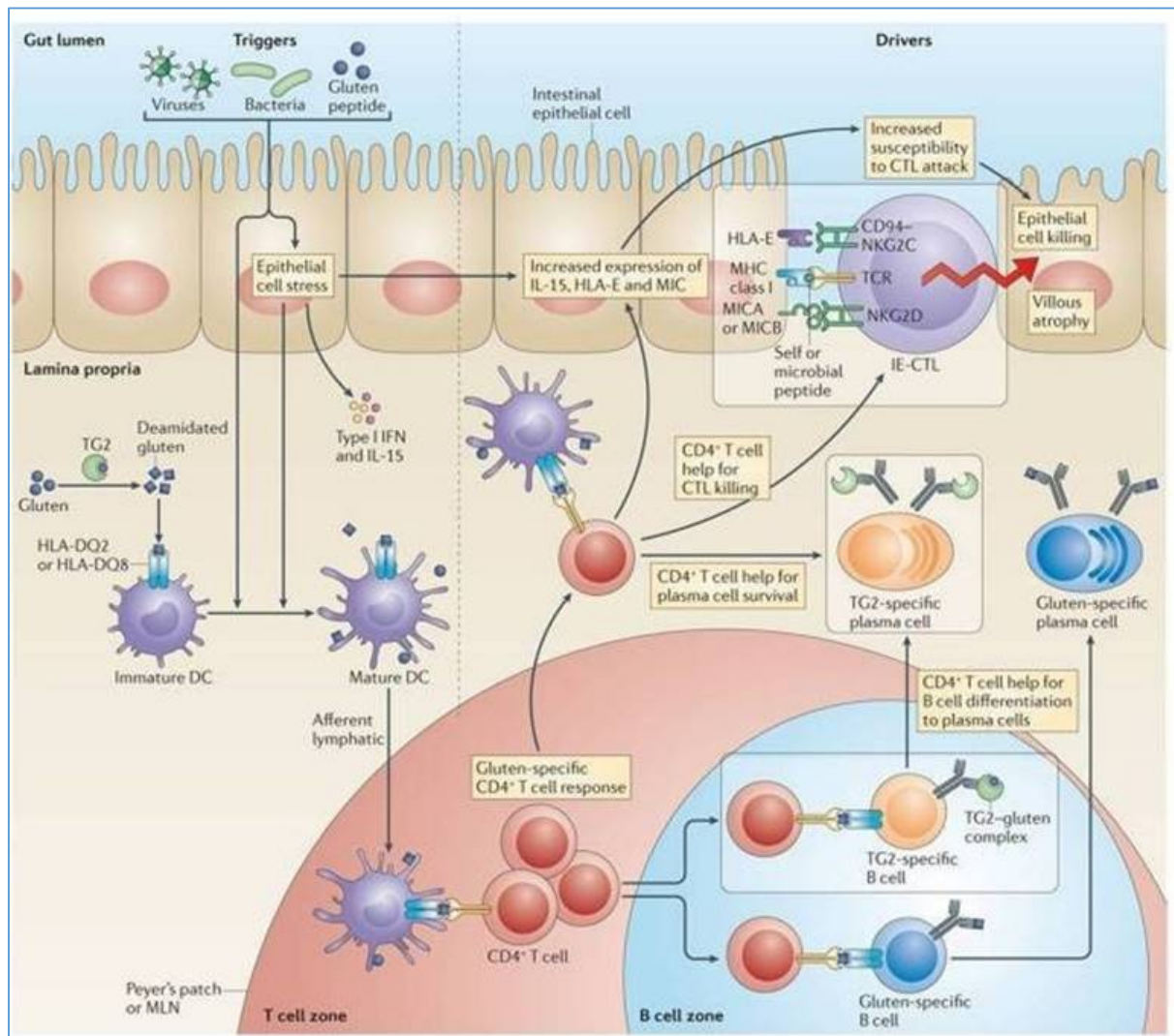


Figure 13: Schéma de la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque (32).
 MLN : mésentérique lymph nodes ; CTL : Lymphome T cytotoxique

II. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE COELIAQUE

1. Les différentes formes de la maladie cœliaque

En 2011, un groupe de médecins et scientifiques a établi une classification de tous les termes employés concernant cette maladie. Ces différentes définitions ont été publiées dans l'article « The Oslo definitions for coeliac disease and related terms » par Ludvigsson JE et al. (33)

1.1 La forme classique ou typique

Cette forme est définie comme une entéropathie induite par l'ingestion de gluten, présentant comme principaux symptômes :

- Diarrhée ;
- Malabsorption ;
- Malnutrition

Il est préférable d'employer le terme classique que typique car le terme typique pourrait signifier que cette forme est la plus fréquente dans la MC. Notant que la forme pédiatrique est équivalente à la forme classique.

1.2 La forme non classique ou atypique

Elle concerne les patients souffrants de symptômes gastro ou extra-intestinaux sans signe de malabsorption. Les patients atteints de carences nutritionnelles important ainsi que ceux présentant un unique symptôme autre que la diarrhée et la stéatorrhée sont également inclus. Comme précédant, le terme non classique est préférablement utilisé.

1.3 La forme symptomatique

Ce terme est employé pour décrire les patients présentant des symptômes liés à l'ingestion de gluten. Néanmoins, les manifestations intestinales et extra-intestinales ne sont pas différencier.

1.4 La forme silencieuse ou asymptomatique

Les individus présentant cette forme ne souffrent aucun symptôme communément associé à la MC. Ils sont diagnostiqués de manière fortuite. La qualité de vie est souvent altérée chez les patients souffrant de cette forme car ils peuvent souffrir de divers symptômes.

1.5 La forme subclinique

Le terme subclinique est normalement utilisé pour désigner les patients atteints de forme silencieuse ou non classique ainsi ceux qui présentent des signes cliniques ou biologiques en l'absence des symptômes. Les spécialistes alors ont décidé de situer cette forme comme maladie en dessous de seuil de détection clinique, ne présentant aucun signe ou symptôme suffisant pour établir un diagnostic dans la pratique.

1.6 La forme potentielle

Les scientifiques décrivent cette forme pour les patients présentant une muqueuse intestinale normale mais ayant un risque élevé de développer la MC du fait d'une sérologie positive des marqueurs spécifique de la maladie.

1.7 La forme latente

Il existe des confusions entre la forme latente et la forme potentielle. Alors les experts ont décidé d'éviter d'employer le terme « latente ». Par la fin, ils ont pu énumérer pas moins de cinq définition de la MC forme latente :

- Une sérologie positive avec une absence d'une atrophie villositaire ou muqueuse normale ;
- Une muqueuse normale chez des patient sous régime sans gluten mais qui ont eu ou auront une muqueuse intestinale non physiologique ;
- Une équivalence du non diagnostique de la maladie ;
- La présence d'une autre maladie AI précédente la MC ;
- Une muqueuse normale avec une sérologie négative, associées à la présence d'autres anomalies comme une augmentation de la perméabilité intestinale par exemple ;

1.8 La forme réfractaire ou de non-réponse au régime sans gluten

Cette forme est définie par les scientifiques comme la persistance ou la récurrence des symptômes de malabsorption et autres signes cliniques, ainsi la persistance ou la rechute d'une atrophie villositaire malgré le suivi strict d'un RGS (régime sans gluten) sur une durée supérieure à un an.

Chez ces patients, la sérologie est souvent négative.

Il existe deux types de forme réfractaire :

- Type 1 : la présence d'un phénotype normal de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) ;
- Type 2 : l'existence d'une expansion clonale d'une population de LIE incohérente.

1.9 La forme auto-immune

Cette forme est utilisée pour décrire une sérologie d'Ac anti-TG2 ou anti-endomysium positive à deux reprises, ce qui conduira à la réalisation d'une biopsie intestinale. Dans certains cas, cette dernière n'est pas effectuée.

1.10 La forme séronégative

La classification d'Oslo ne décrit pas cette forme. En effet, des études récentes ont employé ce terme pour définir qu'aucun marqueur sérologique n'est détecté mais avec une présence de signes cliniques de malabsorption sévère et une atrophie de la muqueuse intestinale.

2. Signes de la maladie cœliaque

2.1 Les signes cliniques

Initialement cette maladie touche les enfants mais le spectre de celle-ci s'est progressivement élargi. Désormais, on sait que c'est une maladie de système et peut toucher toutes les tranches d'âge. Il existe deux pics d'apparition de la MC(34) :

- Dans les deux premières années de la vie après introduction de gluten dans l'alimentation ;
- A l'âge adulte entre 20 ans à 30 ans.

C'est pourquoi il existe une certaines différences symptomatiques entre les enfants et les adultes malades.

2.1.1 Chez l'enfant

Les principaux symptômes sont : la diarrhée, anorexie, perte de poids, diminution de taille, tristesse, apathie, ballonnement et un pannicule adipeux (couche adipeuse isolante servant de réserve énergétique) (35). Certains nourrissons décompensent de manière aigue avec des vomissements, une diarrhée et une déshydratation. Ce phénomène est appelé la crise cœliaque (36).

D'autres symptômes moins spécifiques peuvent se manifester généralement chez les enfants au-delà de deux ans tels que les douleurs osseuses, retard de puberté, etc (35). Ils sont la conséquence d'une malabsorption chronique affectants les différents organes ainsi leurs fonctions.

2.1.2 Chez l'adulte

Concernant les manifestations digestives, le principal symptôme est la diarrhée. Malgré l'hyperphagie, on observe une perte pondérale. Les autres signes digestifs sont moins fréquents par rapport aux enfants. Il est rare d'observer l'association de plusieurs symptômes(36).

Comme chez les enfants, le syndrome de malabsorption ainsi que d'autres mécanismes sont responsable de nombreux troubles clinique.

Tableau 2: Les signes cliniques de la maladie cœliaque.

Signes cliniques	les plus fréquents	moins fréquents
enfants	diarrhée cassure courbe staturo-pondérale ballonnement abdominal caractère triste	petite taille puberté tardive douleurs abdominales constipation stéatorrhée stomatite aphteuse récurrente troubles de formation de l'émail
adultes	anémie ferriprive diarrhée	ostéopénie - ostéoporose stomatite aphteuse récurrente stéatorrhée hyper transaminasémie arthralgies/ arthropathie stérilité - fausses couches épilepsie - ataxie polyneuropathie anxiété et dépression déficits en folates / vitamine K thrombocytose (hyposplénisme)

2.2 Les signes biologiques

2.2.1 Anémie

Il est très fréquent de développer une anémie chez le malade cœliaque. Il s'agit souvent d'une anémie ferriprive induite par une carence martiale. Elle se traduit par une baisse du fer sérique en dessous de $5\mu\text{mol/L}$ mais aussi une réduction du taux de ferritine (protéine de stockage du fer) inférieur à $10\mu\text{g/L}$. D'une manière générale, cette carence se traduit par anémie microcytaire dû à une diminution du taux d'hémoglobine (Hb) et du volume globulaire moyen (VGM). Les normes dépendent d'âge et du sexe (37).

Le tableau ci-dessous résume cette atteinte hématologique :

Tableau 3: Valeurs biologiques d'une anémie microcytaire induite par une carence martiale.

	Anémie microcytaire induite par carence martiale	Valeurs normales
Hb (g/dL)	Homme : <13 Femme : <12 Enfant : <11	Homme : 13-18 Femme : 12-16 Enfant : 11-14,5
VGM (fL)	Adulte : <80 Enfant : <71	Adulte : 82-98 Enfant : 74-91
Fer sérique (μmol/L)	<5	12-30
Ferritine (μg/L)	<10	Homme : 30-280 Femme : 20-120

Il existe d'autres types d'anémies pouvant se manifester mais ces derniers sont rares :

- L'anémie normocytaire avec un volume globulaire moyen (VGM) normal ;
- L'anémie macrocytaire avec un VGM élevé ;
- L'anémie dimorphe reflet d'un mélange d'hématies microcytaires, normocytaires et parfois macrocytaires.

La variabilité de taille des globules rouges est dû à la malabsorption de fer, des folates (vitamine B9) et/ou de la vitamine B12 indispensables à la synthèse des hématies (13).

2.2.2 Hypovitaminose D et l'absorption du phosphore et calcium

D'autre anomalie biologique assez fréquente chez les patients cœliaques est le manque de la vitamine D (Vit D). La Vit D est absorbée au niveau de l'iléon en se liant à des acides gras. Cependant, les sujets atteints de la MC présentent une atrophie villositaire qui empêche l'absorption correcte de la Vit D. Cette dernière intervient dans l'absorption du phosphore et du calcium au niveau intestinal mais aussi rénal lors de leur réabsorption. La 25 (OH) Vit D, la forme hydroxylée, est également touché via la stéatorrhée qui participe à sa mauvaise réabsorption au niveau de la circulation entéro-hépatique. En absence de l'adoption d'un RSG et de supplémentation, cela va entraîner une hypovitaminose D, une hypophosphorémie et une hypocalcémie créant des atteintes ostéo-articulaires et d'autres maladies auto-immune (AI) pour lesquelles la Vit D serait impliquée (38).

2.2.3 Autre

Dernièrement, d'autres anomalies peuvent être détectées lors des analyses sanguines d'un patient atteint de la MC. On note l'élévation des transaminases (ALAT et ASAT) sans savoir réellement son origine (37).

Chez quelques patients, lors d'un frottis sanguin, on peut révéler des modifications de la membrane et du cytoplasme des hématies, comme la présence de corps de Howell-Jolly par exemple (figure 14)(37). Ce sont des boules d'ADN de taille minime anormalement retrouvées en périphérie des globules rouges. Ainsi dans certains cas, on observe une thrombocytose (nombre de plaquettes > 450G/L).

Les deux symptômes précédents sont révélateurs d'un mauvais fonctionnement de la rate connu sous le nom d'hyposplénisme. Cette atteinte splénique représente une porte aux infections bactériennes (pneumocoque, méningocoque, etc.) mais aussi aux maladies AI et complications associées à la MC (13).

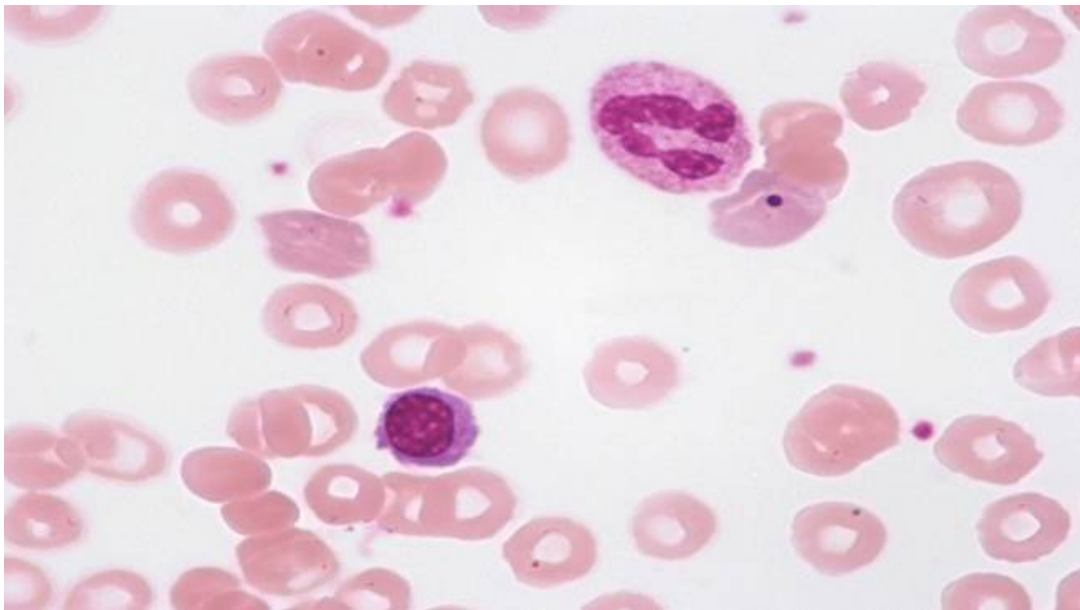


Figure 14: frotti sanguin présentant des corps d'Howell-Jolly (39).

Et pour finir, d'autres carences sont impliquées dans le syndrome de malabsorption :

- Des vitamines liposolubles comme A, D, E, K. Concernant la Vit K, cela peut provoquer un déficit en facteurs vitaminiques K dépendants (II, VII, IX et X) se traduisant par un allongement du temps de saignement ;
- Une hypoalbuminémie causant notamment des œdèmes ;
- Une hypomagnésémie ;
- Un déficit en Zinc.

Tableau 4: Résumé des différentes manifestations biologiques retrouvées dans la maladie cœliaque.

	Troubles biologiques
Atteinte hématologique	Carence martiale Carence en folates Carence en vitamine B12 Thrombocytose (Hyposplénisme) Présence de corps d'Howell-Jolly
Atteinte ostéo-articulaire	Hypovitaminose D Diminution 25-OH-Vit D Hypocalcémie, hypophosphorémie
Autres	Elévation des transaminases (ALAT/ASAT) Carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K) Déficit en facteur vitamine K dépendant (II, VII, IX et X) Hypoalbuminémie Déficit en zinc, hypomagnésémie

2.3 Les signes histologiques

Les premières manifestations décrites étaient les atteintes histologiques, en association avec les signes cliniques, elles permettent le diagnostic de la MC. On distingue quatre types d'anomalie :

- Une atrophie villositaire ;
- Une hyperplasie des cryptes ;
- Une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) ;
- Une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

2.3.1 Atrophie villositaire et hyperplasie des cryptes

L'épithélium intestinale est glandulaire composé de villosités de cryptes (ou glandes) de Lieberkühn (40) (41). Au niveau de l'épithélium, se trouvent des entérocytes et des cellules calciformes participant à l'absorption des nutriments et autres substances. Physiologiquement, une hauteur villositaire doit avoir un rapport villosités/cryptes de deux à trois.

L'atrophie villositaire est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec une augmentation du nombre de mitose afin de garder une certaine épaisseur de l'épithélium. Elle peut s'étendre largement avec une atteinte variable au niveau de l'intestin grêle. D'une manière générale, elle est présente et marquée au niveau du duodénum.

Ceci explique les difficultés d'absorption or il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des symptômes et l'atteinte villositaire (41).

2.3.2 Augmentation des lymphocytes intra épithéliaux

Représentés par les LyT mémoires, les LIE sont capables d'agir rapidement en cas d'une atteinte de l'organisme. Ils sont composés essentiellement de LyT CD8+ possédant un récepteur aux Ag (ou T Cell Receptor, TCR) de type $\alpha\beta$. On retrouve aussi quelques LyT $\gamma\delta$ et des cellules NK. Dans l'état physiologique, on dénombre un maximum de 30 LIE pour 100 cellules épithéliales (41).

En ce qui concerne la MC, ce chiffre atteint 40 à 150 LIE pour 100 cellules épithéliales. Cette augmentation est l'un des premiers signes histologiques observables dans la MC, avant même la moindre lésion de l'épithélium intestinal.(41)

2.3.3 Augmentation de la densité cellulaire du chorion

Le chorion appelé aussi la lamina propria est un tissu conjonctif lâche, fait partie de la muqueuse intestinale et il est séparé de l'épithélium par la membrane basale (figure 15 b).

Une augmentation de sa densité cellulaire est observée lors de la MC. Parmi les différents types cellulaires, on retrouve essentiellement les plasmocytes à la partie supérieure de la muqueuse. On retrouve également des LyT, des PNE et des PNN. Cette augmentation est reliée à l'atteinte de l'épithélium avec des entérocytes cubiques, différenciés et tassés les uns contre les autres (41) (figure 15a).

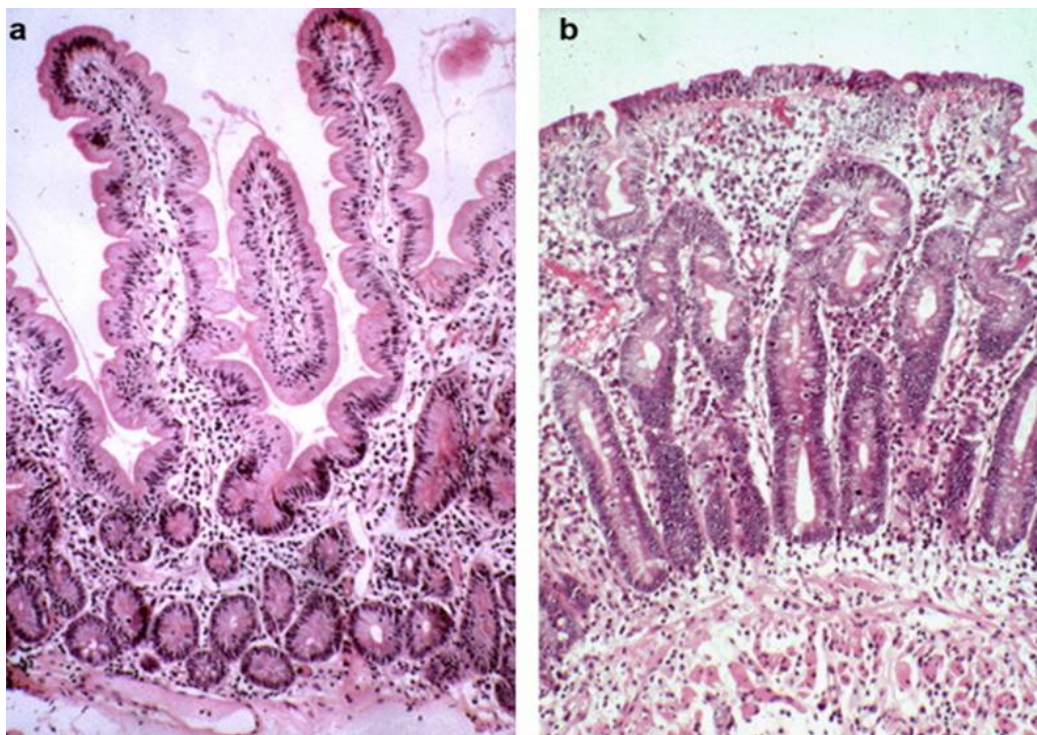


Figure 15: Muqueuse d'un patient atteint de la maladie cœliaque (42).
A : Muqueuse intestinale normale ; B: Muqueuse intestinale

3. Examens biologiques

L'apparition des premiers signes cliniques et/ou biologiques est considérée comme l'élément déclencheur permettant de poser le diagnostic. Ces signes, comme mentionné précédemment, sont de grandes diversités pouvant évoluer durant la vie du patient. Ceci rend difficile à diagnostiquer. Par conséquent, en plus de l'anamnèse, les examens cliniques doivent être réalisés de façon minutieuse.

Depuis le début du siècle, l'utilisation massive des tests sérologiques a permis d'augmenter de façon significative le diagnostic de la MC. L'identification de sujets suspects est confirmée ainsi par une histologie. De multiples marqueurs sérologiques sont utilisés afin de réaliser les dépistages (43). Ils possèdent une sensibilité et/ou spécificité élevée. Ces marqueurs sont classés en deux groupes :

- Les auto-Ac dirigés contre des auto-Ag : Ac anti-TG2 et Ac anti-endomysium ;
- Les Ac dirigés contre l'agent toxique : Ac anti-gliadine et Ac anti-gliadine désamidée.

Ces Ac sont des IgG ou des IgA. Principalement, les IgG seront dosés lorsque les patients potentiellement cœliaques souffrent d'une déficience en IgA.

Le tableau 5 ci-dessous résume l'ensemble des marqueurs sérologiques utilisés dans le diagnostic de la MC.

Tableau 5: Les marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque (44).

Marqueurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Commentaire
Ac anti-TG2	IgA : 98 IgG : 70	IgA : 98 IgG : 95	Test de référence
Ac anti- endomysium	IgA : 95 IgG : 80	IgA : 99 IgG : 97	Opérateur dépendant, nécessite l'immunofluorescence
Ac anti-gliadine désamidée	IgA : 88 IgG : 80	IgA : 90 IgG : 98	Comparable à TG2
Ac anti-gliadine	IgA : 85 IgG : 80	IgA : 90 IgG : 80	N'est plus recommandé

3.1 IgA anti-endomysium

Le tissu conjonctif autour du muscle lisse s'appelle l'endomysium. La liaison des IgA anti-endomysium à l'endomysium produit un aspect très typique visible via l'immunofluorescence Indirecte. Il est essentiel de quantifier les valeurs obtenues vu que même un faible titre d'IgA est spécifique de la MC. Les IgA sérique ciblent la TG2 à l'intérieur de l'endomysium (figure 16). Ce test est considéré comme une analyse très sensible et spécifique, par contre il est très onéreux car le substrat utilisé provient d'un tissu d'œsophage du singe ou du cordon ombilical humain (43) (45).

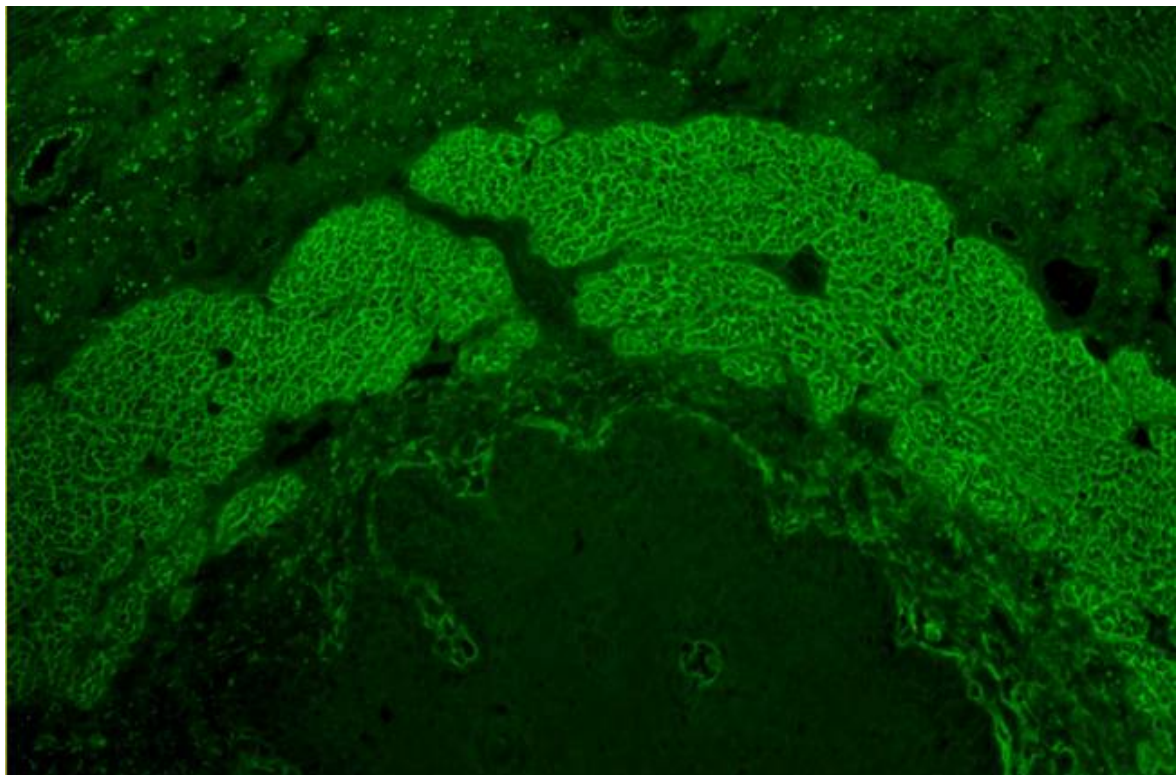


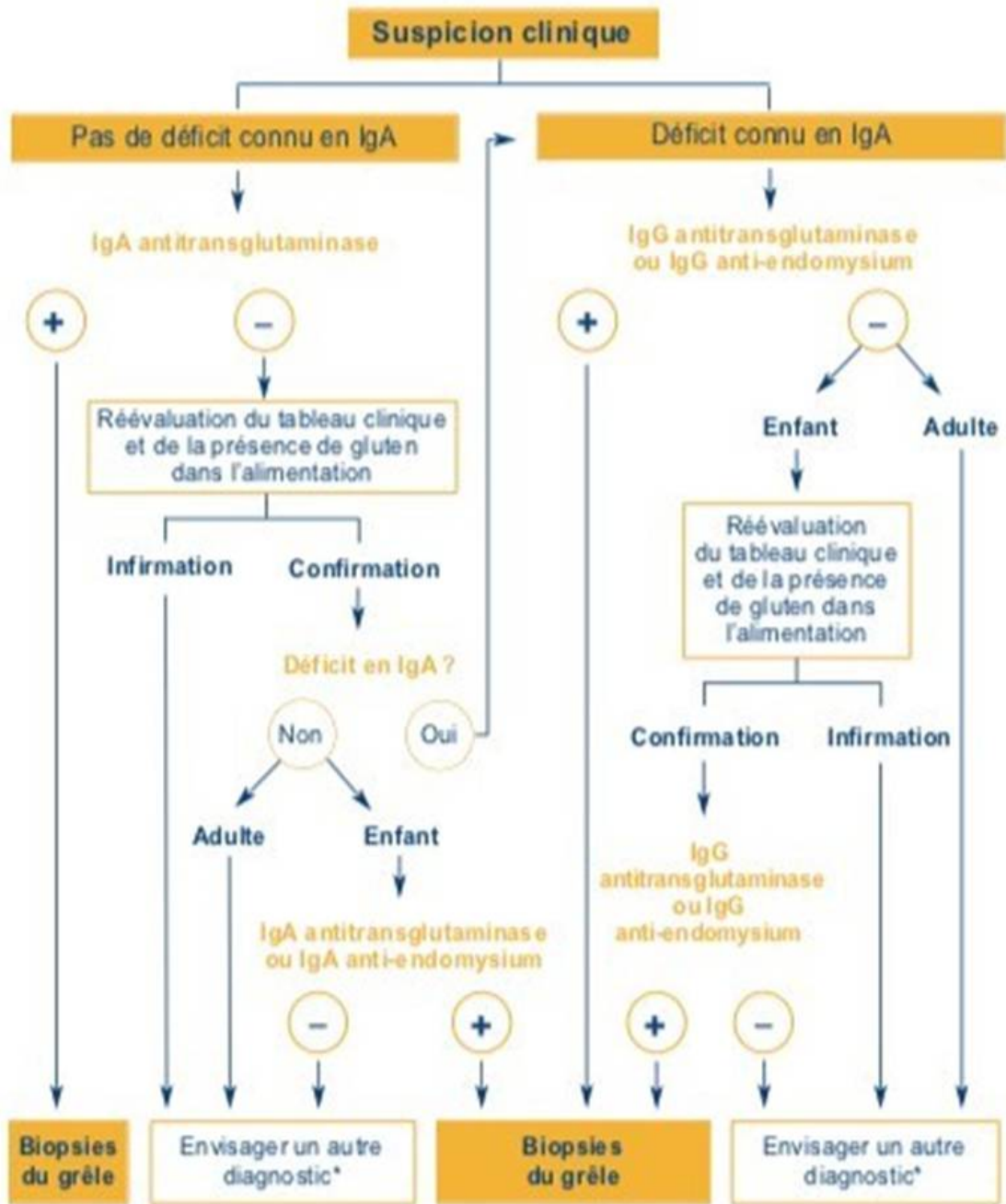
Figure 16: Détection d'IgA anti-endomysium par immunofluorescence indirecte (46).

3.2 IgA anti-TG2

En 1997, les scientifiques ont dévoilé que la cible des Ac anti-endomysium était la TG2. Depuis, la TG2 humaine a été commercialisée permettant la réalisation de tests immunoenzymatiques de type ELISA. Sa réalisation est beaucoup plus facile et moins onéreuse tout en restant hautement sensible et spécifique. C'est pourquoi, il est élu comme le test de choix pour le diagnostic de la MC à peu près partout dans le monde. Néanmoins il existe des différences entre les kits commercialisés pouvant engendrer des différences au niveau de la qualité du test (43) (45).

3.3 IgA et IgG anti-gliadine désamidée

Ces tests sérologiques se basent sur la technique ELISA et se montrent d'une très grande fiabilité pour le dépistage de la MC. Ils sont commercialisés et ne présentant pas forcément d'avantage par rapport aux Ac anti-TG2. Toutefois, les essais des IgG anti-TG2 sont légèrement moins sensibles que ceux recherchant et quantifiant les IgG anti-gliadine désamidée. Ainsi, la recherche des IgG anti-gliadine désamidée est le test de choix lorsque les patients présentent un déficit en IgA ou encore pour les enfants de moins de 2 ans vu que la sensibilité des autres tests est plus faible avant cet âge. Ces tests ne sont plus recommandés pour le diagnostic de la MC sachant que les Ac anti-gliadine furent les premiers tests mis au point en 1980 (44).



* Dans certaines circonstances, chez l'adulte et si la suspicion clinique est forte, on peut cependant demander des biopsies du grêle.

Figure 17: La recherche d'anticorps lors du diagnostic de la maladie cœliaque (47).

4. Examens histologiques

L'histologie est considérée comme le gold standard pour le diagnostic de la MC après avoir énuméré les signes biologiques. Lors d'une endoscopie, les premiers signes histologiques évocateurs d'une entéropathie peuvent être visibles. On remarque une atteinte des plis duodénaux (fissurés, aplatis, diminution du nombre et/ou de la taille, muqueuse en mosaïque etc.). Toutefois, les observations endoscopiques restent insuffisantes car elles manquent de sensibilité et de spécificité. C'est pourquoi, la réalisation de biopsies lors d'une fibroscopie œsogastroduodénale est primordiale pour confirmer le diagnostic (48).

Les villosités sont des expansions du chorion sous forme de doigts de gant, recouvertes par l'épithélium. Cet épithélium se prolonge dans le chorion pour former les cryptes de Lieberkühn ou les cryptes du côlon. Les glandes intestinales sont des cellules calciformes de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon. A l'état normal, on retrouve des lymphocytes au sein de cet épithélium. Sa valeur normale est inférieure à 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales au niveau de ces villosités.

La sous-muqueuse du duodénum contient des glandes de Brunner qui sont responsables de la protection de la muqueuse contre l'acidité en sécrétant un matériel muqueux alcalin.

L'atrophie villositaire se situe au niveau de l'intestin grêle proximal mais peut aussi se propager dans l'ensemble de l'intestin grêle causant le syndrome de malabsorption.

Pour établir le diagnostic de la MC, il est recommandé d'établir au cours d'une biopsie au moins 4 à 6 prélèvements au niveau du duodénum, deux biopsies au niveau de la deuxième partie du duodénum et deux autres au niveau du bulbe.

Si le diagnostic est confirmé, la biopsie révèle une atrophie villositaire associée à une élévation des LIE puis d'une hypercellularité du chorion pour finir par une hyperplasie des cryptes (49).

L'atrophie villositaire diminue en 12 à 24 mois sous RSG, alors ses biopsies doivent être réalisées avant toute modification alimentaire (ingestion d'au moins 3g de gluten par jour pendant au moins deux semaines).

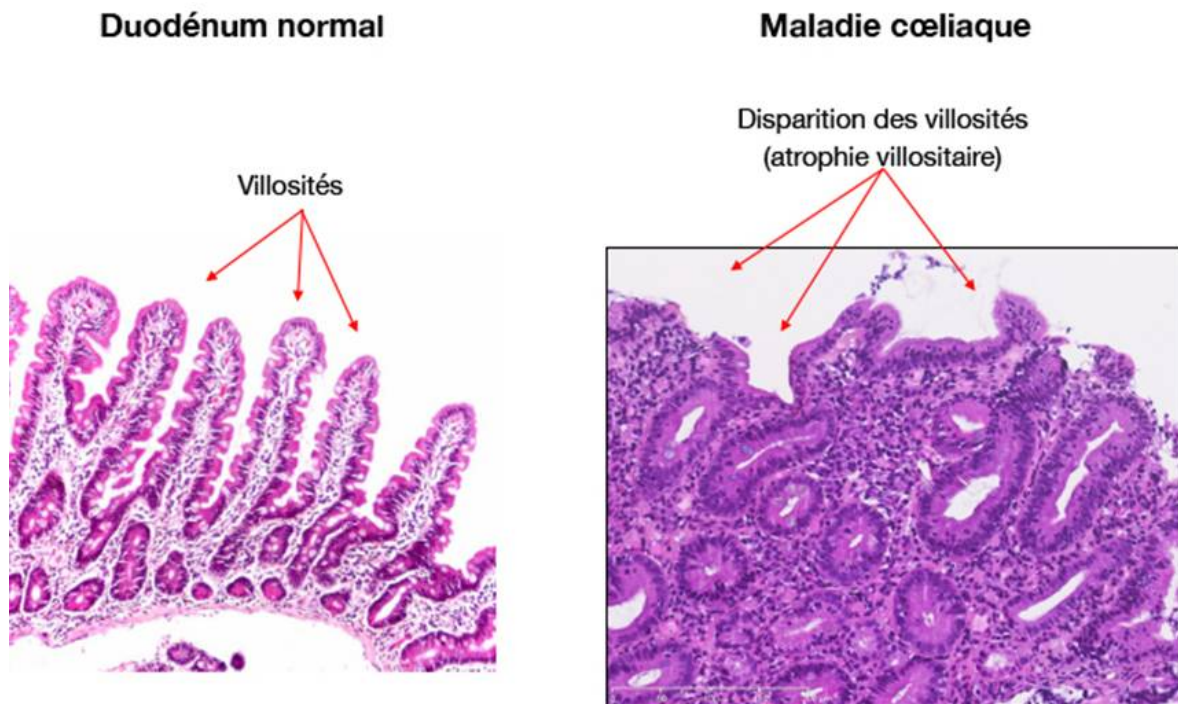


Figure 18: Biopsie duodénale d'un patient normale et d'un malade cœliaque (50).

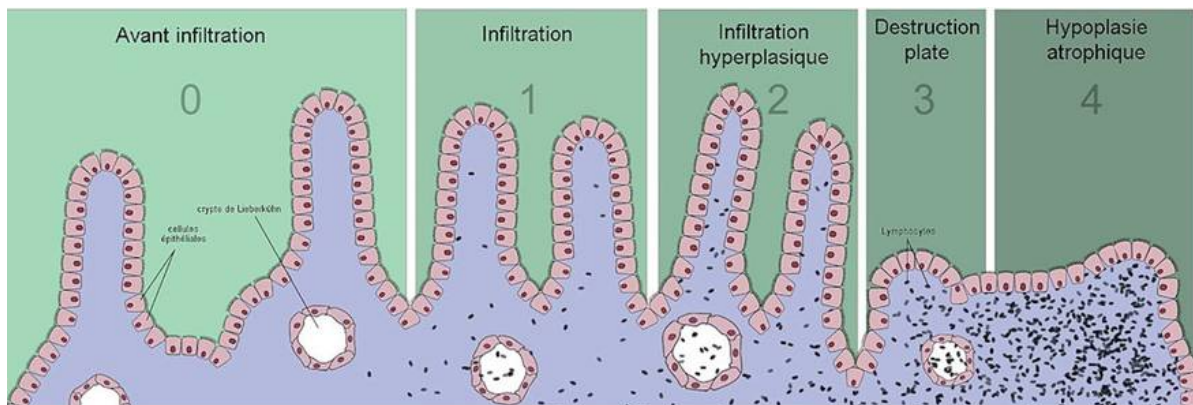


Figure 19: Biopsie duodénale avec une atrophie villositaire totale, augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, hypercellularité du chorion et hyperplasie des cryptes (49).

Plusieurs classifications histologiques de la MC ont été mises en place afin d'améliorer la communication entre les pathologistes et les cliniciens. De nos jours, deux principales classifications sont utilisées, celle de Marsh modifiée par Oberhuber et plus récemment celle de Corazza et Villanacci. Elles utilisent comme critères de classification l'hyperplasie des cryptes, l'atrophie villositaire et l'augmentation des LIE (lymphocytes intra-épithéliaux) (48).

Selon la classification de Marsh (figure 20), on trouve plusieurs stades de lésions de l'intestin grêle. En 1992, il a établi la sévérité de l'atteinte de la muqueuse en se basant sur des patients atteints de la MC traité et qui ont été confrontés à des doses progressive de gluten. Elle catégorise la maladie selon 4 états (du type 0 au type 3) :

Tableau 6: Classification de Marsh-Oberhuber

Classification de Marsh-Oberhuber	LIE > 40 pour 100 CE	Critères histologiques	
		Hyperplasie des cryptes	Atrophie villositaire
Type 0	Non	Non	Non
Type 1	Oui	Non	Non
Type 2	Oui	Oui	Non
Type 3a	Oui	Oui	Oui (partielle)
Type 3b	Oui	Oui	Oui (subtotale)
Type 3c	Oui	Oui	Oui (totale)

LIE : lymphocytes intra-épithéliaux

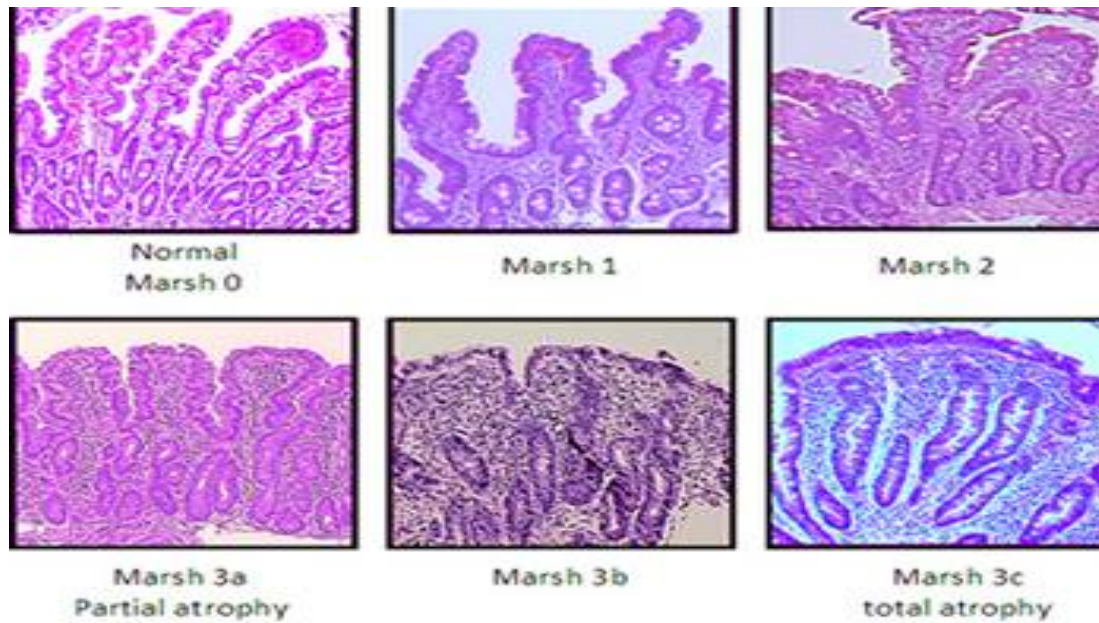


Figure 20: Classification de Marsh-Oberhuber selon une biopsie.

Dans le but de simplifier la classification de la MC, Corazza et Villanacci ont établi cette classification divisant les lésions en deux catégories, non atrophiques (grade A) et atrophiques (grade B) (Tableau 7)(48).

Tableau 7: Classification de Corazza et Villanacci.

Classification de Corazza et Villanacci	Critères histologiques		
	LIE > 40 pour 100 CE	Hyperplasie des cryptes	Atrophie villositaire
Grade A	Oui	Oui ou non	Non
Grade B1	Oui	Oui	Oui (partielle ou subtotale)
Grade B2	Oui	Oui	Oui (totale)

La méthode de classification de Corazza et Villanacci permet de mieux identifier la MC en comparaison avec la méthode de Marsh-Oberhuber comme indiqué dans le tableau ci-dessous (tableau 8) (51) :

Tableau 8: Comparaison entre la classification de Marsh-Oberhuber et celle de Corazza et Villanacci.

Classification de Marsh-Oberhuber	Classification de Corazza et Villanacci
Type 1	Grade A
Type 2	
Type 3a	Grade B1
Type 3b	
Type 3c	Grade B2

5. Complications de la maladie cœliaque

D'habitude, les patients ne présentent pas de complications en lien avec la MC. Pourtant, un faible pourcentage de 1% des patients diagnostiqués, développent des complications comme l'hyposplénisme, une MC réfractaire (ou sprue réfractaire), une jéjunite ulcéreuse mais aussi des cancers. Il est susceptible d'en développer malgré le suivi strict du RSG. Néanmoins ces complications ont été principalement retrouvées chez ceux dont le diagnostic était tardif (au-delà de 50 ans), ceux ne suivant pas un RSG strict et ceux présentant une molécule HLA-DQ2 homozygote (13).

5.1 Hyposplénisme

Des études ont montré que 30% des patients adultes cœliaques présentent une hyposplénisme, alors cette valeur peut atteindre les 80% chez ceux présentant des complications (52). Le développement de cette pathologie est liée à la survenue des complications et des autres maladies AI associées à la MC. Toutefois, les infections bactériennes peuvent être attachées à son développement. Pour cela, il est hautement recommandé chez ces patients de se vacciner contre la méningite et le pneumocoque (13).

5.2 Sprue réfractaire

La sprue réfractaire (SR) est la persistance ou l'aggravation des symptômes initiaux notamment le syndrome de malabsorption, perte de poids, diarrhée ainsi l'atrophie villositaire malgré un RSG stricte depuis au moins une année et d'une sérologie négative. Ces patients développent une résistance au RSG. Le risque de développer la SR est évalué entre 2% et 10% des adultes ayant une MC(13). En fonction du phénotype des LIE présents au niveau de la muqueuse intestinale, il existe deux types de SR :

- SR de type I se définit par une élévation des LIE présentant un phénotype normale (CD8+ et CD3+). Son pronostic ressemble aux formes non compliquées avec un risque faible de développer un lymphome (14%). Son taux de survie à 5 ans est de 93%.

La jéjunite ulcéreuse peut se déclarer chez 30% des sujets atteints en plus du développement de la SP type I (13) (28) (53).

- SR de type II se caractérise par une diffusion digestive et extra-digestive. Elle se définit par des LIE anormaux ne présentant pas un phénotype CD3+ et CD8+ à la surface des cellules mais avec la conservation de la partie intra-cytoplasmique du CD3+. Son pronostic est mauvais avec un risque de développer un lymphome T invasif égal à 50% et ayant un taux de survie à 5 ans qui oscille entre 80% et 96 %.

La jéjunite ulcéreuse est retrouvée dans 70% des sujets atteints (13) (28) (53).

Pour le SR type I, le traitement se base sur une corticothérapie, si résistance (rare), un traitement immunosuppresseur (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate), tandis que le SR type II est traité par ciclosporine et traitement chimiothérapique (cladribine et fludarabine) en association avec des Ac monoclonaux (alemtuzumab). La transplantation de cellules souches autologues ainsi que l'utilisation d'Ac anti-IL-15 chez certains patients ont montré des résultats encourageants (13) (28) (53).

La jéjunite ulcéreuse peut être une complication de la MC. Elle se caractérise par la présence d'ulcération au niveau de la muqueuse inférieure et pourra se compliquer en un lymphome T associé à une entéropathie. L'évolution de la SR sera diagnostiqué par une biopsie montrant un infiltrat inflammatoire polymorphe non spécifique (54).

5.3 Complications malignes

Le risque de survenue de cancer chez les malades cœliaques est multiplié par 2, augmentant le taux de mortalité (28). Les cancers les plus susceptibles d'être développés lors d'une MC sont les lymphomes et les cancers digestifs comme les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx, l'adénocarcinome de l'intestin grêle, le cancer du côlon, le carcinome hépatocellulaire et l'adénocarcinome du pancréas. Par contre le cancer de sein aurait un risque diminué par rapport à la population générale.

Le lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie (Enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL) est la complication finale de la MC (13) (28). C'est une manifestation très rare, représentant 5% des lymphomes primitifs digestifs, qui touche essentiellement les adultes (homme) de plus que 50 ans. La découverte de ce lymphome se fait simultanément avec la déclaration de la MC et/ou l'une de ses complications (55).

Les symptômes cliniques se manifestent par un amaigrissement, de la fièvre, des douleurs abdominales, une occlusion, une perforation, des ulcérations, une péritonite, etc. (52) (27). Il est recommandé d'examiner la muqueuse intestinale à distance de la tumeur afin de préciser le type d'entéropathie sous-jacente. Histologiquement, l'EATL se caractérise par une infiltration pan-pariétale diffuse (jéjunum, iléon ou autres sites extra-digestifs), de cellules de grandes tailles de différentes formes. Les études phénotypiques évoquent une différence chez ces cellules tumorales. En effet, elles expriment le plus souvent, à leurs surfaces, les marqueurs CD3, CD103 et CD30 qui sont spécifiques des LIE avec une activité cytotoxique activée et un index de prolifération supérieur à 80%. Essentiellement, Le traitement repose sur un traitement chimiothérapeutique/immunosuppresseur et la transplantation de cellules souches autologues.

L'adénocarcinome de l'intestin grêle, de manière générale, est extrêmement rare. Or chez les patients cœliaques ce dernier est plus commun. Cela reste plus rare que les lymphomes et se manifeste essentiellement chez les femmes. Ce type de cancer est localisé au niveau de jéjunum et n'existe pas de formes réfractaires observées en amont. Les signes cliniques sont la survenue soudaine d'une occlusion et/ou d'une anémie intestinale associées à une MC active ou un RSG suivi depuis une courte durée. Ces derniers pouvant amener à sa découverte (13).

Les cancers de type carcinome de la bouche, du pharynx, de l'œsophage et au niveau hépatocellulaire croissent avec la MC (56).

5.4 Dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme (DH) est dermatose bulleuse auto-immune (57). Elle est considérée comme une manifestation cutanée de la réaction au gluten chez les patients cœliaques. Cette dermatite touche souvent les adultes supérieurs entre 18 ans et 50 ans, essentiellement les hommes. La DH est caractérisée par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses souvent groupées en bouquet. Elle se localise de façon symétrique au niveau des bras, des jambes, la nuque, le tronc, du cuir chevelu et parfois même le visage. La DH répond au RSG et touche environ 2% des malades cœliaques(57) (58).

6. Pathologies associées

Le nombre de pathologies et troubles associées à la MC sont très nombreux et également d'une très grande diversité citant : les maladies AI, maladies chromosomiques, maladies idiopathiques etc.

Les maladies AI surviennent dix fois plus souvent en cas de MC et inversement. L'association entre les deux est expliquée par un bagage génétique commun, précisément le HLA, et par une similitude des mécanismes immunitaires (59).

6.1 Pathologies AI

6.1.1 Diabète type 1

Le diabète type 1 (DT1) ou bien le diabète insulino-dépendant est une maladie AI glandulaire se développant chez des individus génétiquement susceptibles par l'intermédiaire des LyT. Elle se caractérise par une atteinte pancréatique détruisant les cellules productrices d'insuline : les cellules β des îlots de Langerhans. Concernant les patients atteints de DT1, 15 à 30% présentent une maladie AI thyroïdienne et 3 à 12% développent une MC. Dans la grande majorité des cas, le diagnostic de la MC se faisait après la découverte d'un DT1. Le lien entre ces deux pathologies est établi par le partage du génotype des molécules HLA mais récemment d'autres facteurs non génétiques ont montré qu'ils avaient un rôle important dans l'association de ces deux maladies (60) (61).

Des études ont montré qu'une altération de la muqueuse intestinale pourrait influencer un DT1 et donc renforcer le lien entre la MC et le DT1. Ainsi l'âge d'apparition des Ac anti-îlots précède l'apparition des Ac anti-TG2, une hypothèse alors est émise, les Ac anti-îlots augmenteraient le risque de développer des Ac induisant la MC.

Les mêmes facteurs environnementaux de la MC ont été étudiés sur les DT1. L'association d'une prédisposition génétique, d'infections virales durant l'enfance, du régime alimentaire ainsi que de la composition du microbiote sont impliqués dans la pathogénie de ces deux maladies. Malgré ces études, de nombreux points restent encore à éclaircir concernant leur association.

6.1.2 Thyroïdites AI

La thyroïdite d'Hashimoto (TH) est considérée comme l'une des principales maladies AI retrouvées au sein de la population, surtout chez les femmes. Cette maladie est souvent associée à d'autres pathologies AI endocrines. Principalement, la TH correspond à une hypothyroïdie (baisse des hormones T3 et T4), par conséquent une augmentation de la thyroïdostimuline, ou thyroïdrotrophine, (thyroid-stimulating hormone, TSH). Cette pathologie se caractérise par la présence d'Ac anti-thyro-peroxidase et/ou d'Ac anti-thyroglobuline (60).

Les pathologies thyroïdiennes AI et la MC sont souvent associées. Le risque de développer une maladie AI thyroïdienne est multiplié par quatre dont 1,25 à 19% des malades cœliaques présentent une TH. La prédisposition génétique, l'atteinte intestinale similaire à celle de la MC et d'autres facteurs expliquent l'association de ces deux maladies. Les chercheurs et scientifique parlent d'un axe intestin-thyroidien dont le microbiote est le principal acteur. Un déséquilibre de ce dernier joue un grand rôle dans l'interaction entre la MC et la TH. Il a été observé, chez les malades cœliaques, que les Ac anti-TG2 se fixaient au niveau des follicules thyroïdiens renforçant cette idée de lien entre les deux (60) (62).

6.1.3 Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune très invalidante (63). Elle résulte d'un dysfonctionnement immunitaire, la maladie est caractérisée par l'inflammation et la destruction progressive des articulations. L'inflammation se situe au niveau de la

membrane synoviale et systémique ainsi que la présence d'auto-Ac plus ou moins spécifiques: le facteur rhumatoïde (FR), des Ac anti-peptides cycliques citrullinés (CCP), etc. Dans le cas de la polyarthrite, l'inflammation est surexprimée et entraîne des douleurs articulaires causant parfois des lésions définitives, une invalidité progressive ainsi que diverses atteintes de l'organisme. Sa prévalence est entre 0,5% et 20%, avec une prédominance pour les femmes et les personnes âgées des pays industrialisés.

Plusieurs recherches ont défini un axe intestin-articulation, suggérant que la PR dériverait d'un état inflammatoire chronique au niveau de l'intestin précédant la survenue d'atteintes articulaires. De nombreux points communs entre La MC et la PR comme une atteinte gastro-intestinale dans la PR et rhumatologique dans la MC. Comme précédemment, il existe des gènes impliqués dans les deux pathologies, des facteurs environnementaux communs (infections, nutriments, dysbiose) et une augmentation de la perméabilité intestinale (63).

6.2 Troubles neurologiques

Des hypothèses émises disent que le gluten ou autre composé nutritionnel peuvent avoir une liaison avec le développement des maladies mentales. Quelques études suggèrent qu'il existe une relation entre la MC et les maladies psychiatriques tels que l'épilepsie, la schizophrénie, l'ataxie etc. Malgré ces recherches, l'ambiguïté de cette relation maintient toujours.

6.2.1 Epilepsie

Le lien entre la MC et l'épilepsie est mis depuis quelques années. Parmi les hypothèses émises, l'épilepsie peut se développer lors de certaines manifestations immunitaires comme la MC. Et aussi, des scientifiques suggèrent que les Ac de la MC pourraient être neurotoxiques ou induire une neurotoxicité (64).

Une étude récente a permis de regrouper les résultats des différentes recherches entre 1970 et 2017 concernant la MC et l'épilepsie et d'en faire une synthèse (64) :

- La prévalence de l'épilepsie chez les patients cœliaques est élevée et réciproquement ;

- Les patients cœliaques souffrants des troubles neurologiques ne présentent généralement pas les symptômes digestifs ;
- Certaines formes d'épilepsies se manifestent souvent lors d'une atteinte cœliaque telle que le syndrome CEC (cœliaque-épilepsie calcifications cérébrales) ;
- L'atteinte épileptique dont l'origine est inconnue, il est recommandé d'étudier leurs sérologies afin d'identifier l'éventuelle présence d'Ac dirigés contre la MC ;
- Il est bénéfique pour les patients épileptiques d'origine cœliaque d'adopter un RSG ;
- Des études approfondies des Ac anti-TG6 devraient faire un objet afin de déterminer si ces Ac permettraient d'identifier les patients présentant une sensibilité au gluten et le risque de développer une épilepsie.

6.2.2 Troubles de l'humeur

Depuis le début des années trente, des études ont été faites afin d'établir une association entre une sensibilité au gluten et des troubles de l'humeur (plus spécifiquement un trouble dépressif) (65). Des chercheurs suggéraient que l'instauration d'un RSG pourrait améliorer les troubles dépressifs chez ses malades. De plus, les personnes atteintes de la MC, présentant ces troubles, avaient des antécédents personnels et/ ou familiaux présentant des troubles dépressifs ou des traits de personnalités dépressives. Cependant, les études ont montré que des mécanismes immuno-inflammatoires sont impliqués dans les troubles de l'humeur, avec une augmentation des cytokines pro-inflammatoires. L'augmentation de ces dernières diminue le taux de la sérotonine, l'hormone régulatrice de l'humeur, le sommeil etc. Et pour finir, le syndrome de malabsorption lui aussi est impliqué dans l'apparition des troubles psychotiques. En effet, certaines vitamines et autres métabolites sont indispensables au bon fonctionnement du système nerveux, leurs déplétions induisaient l'apparition de ces troubles.

6.3 Troubles cardio-vasculaires

Les premières études, faites en 1960, montrent que le risque d'accident cardiovasculaire chez les patients cœliaques est doublé par rapport à la population générale sachant que la plupart de ces patients présentent une hypocholestérolémie et le pourcentage de fumeurs est

inférieur à la moyenne. Les atteintes cardiovasculaires sont multiples et diffèrent selon la forme de la MC dont la cardiomyopathie est la manifestation la plus fréquente chez les patients cœliaques. D'autres pathologies peuvent se manifester comme les thromboses, les thrombo-embolies, les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux et les arythmies. Comme précédemment, l'instauration d'un RSG améliore la grande majorité des atteintes cardiovasculaires. Toutefois certaines lésions cardiaques sont irréversibles (66).

6.4 Troubles osseux

La MC, comme mentionné précédemment, entraîne une carence en Vit D. A long terme, si elle n'est pas traitée, elle pourra provoquer des troubles osseux jusqu'à une ostéoporose (38). Cette atteinte touche 75% des malades cœliaques présentant ou non les troubles digestifs indépendamment d'âge ou de sexe. L'association de la MC et le trouble osseux augmente le risque de fracture osseuse (multiplié par 43) à cause d'une densité minérale osseuse très faible. Le RSG permet plus au moins d'équilibrer ce trouble. Notant que la prévalence de la MC est plus élevée chez les malades ostéoporotiques.

Plusieurs étiologies ont été référencées chez les patients cœliaques (38) :

- Une malnutrition entraînée par la malabsorption du calcium, Vit D, albumine et autres ;
- Un apport insuffisant de calcium dans l'alimentation à cause d'une intolérance au lactose (allergie souvent associées à la MC) ;
- Une hyperparathyroïdie secondaire liée à la déplétion du calcium favorisant la résorption osseuse ;
- La synthèse des ostéoclastes favorisée par la production des cytokines pro-inflammatoires ;
- Un hypogonadisme, lié à un déséquilibre hormonal et une malnutrition, entraînant des troubles hormonaux (ménopause précoce, résistance aux androgènes, hyperprolactinémie, etc.) auront pour conséquence une ostéoporose.

6.5 Troubles sexuelles

Les malades cœliaques non traitées sont exposés à des troubles sexuelles notamment des troubles de fertilité, stérilité, retard de puberté, diminution de libido etc.

Les hommes sont autant touchés par ces problèmes que les femmes.

Des études cliniques et épidémiologiques affirment que les femmes atteintes de MC et n'étant pas diagnostiquées présentent une augmentation significative d'un retard de puberté, d'une ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire (67). Plus que 50% des femmes, ne suivant pas un RSG, affirment qu'elles ont vécu une fausse couche ou une issue défavorable de grossesse. Le non engagement dans le régime augmente le risque de fausse couche (environ 15% contre 6%) ainsi une diminution de la fertilité et du poids à la naissance en dessous de la moyenne. Infertilité féminine d'origine inconnue est estimée d'environ 4% d'être l'origine de la MC. Une diminution de ces phénomènes est observée lors d'un suivi du RSG strict et de longue durée. Malgré la MC provoque une carence en folates, vitamines B12 ainsi que d'autres carences nutritionnelles, accrue lors d'une grossesse, des études ont montré une amélioration partielle de la maladie pouvait être observée (67) (56).

III. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE COELIAQUE

La prise en charge de la maladie cœliaque comprend :

- La réalisation d'un bilan clinique et biologique complet ainsi qu'une densitométrie dans le but de détecter des signes de malabsorption, d'éventuelles maladies auto-immunes associées et des complications ;
- L'instauration d'un RSG ;
- La mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la MC ;
- L'instauration d'un suivi médical régulier ;
- La prise en charge des complications.

Un an après l'instauration du RSG par un gastro-entérologue, le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement sera réalisé.

En cas de bonne réponse c'est-à-dire une absence de symptômes, de signes biologiques de malabsorption et de l'atrophie villositaire, un contrôle annuel biologique sans endoscopie et sérologique sera proposé pendant 5 ans ou plus. L'ostéodensitométrie devra être vérifiée tous les 2 à 3 ans en cas d'anomalie sinon tous les 5 ans.

En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, signes biologiques de malabsorption et/ou atrophie villositaire), une enquête approfondie sera réalisée à la recherche d'une mauvaise observance du RSG. En effet c'est la cause la plus fréquente du non réponse au traitement. Une fois la mauvaise observance est écartée, un bilan approfondi à la recherche d'autres causes sera réalisé éventuellement une maladie associée ou une complication maligne (68).

1. Régime sans gluten

1.1 Généralité

Le seul traitement actuel contre les troubles liés au gluten consiste sur un régime sans gluten à vie (69) (70). Le gluten est contenu dans quatre céréales : le blé, l'orge, le seigle et l'avoine. Notant que l'avoine est un cas particulier car sa faible teneur en prolamine peut être

toléré chez certains patients. Néanmoins le risque de contamination croisée (culture, récolte, transport, stockage, conditionnement) avec les autres céréales est élevé, par conséquent la consommation d'avoine est interdite de manière générale. Généralement, ce régime permet d'obtenir une bonne guérison clinique, histologique et prévenir les complications.

Le régime sans gluten signifie une élimination totale du gluten de l'alimentation car même des traces peuvent être toxiques. La dose quotidienne « tolérable » de gluten varie selon les patients mais elle est sûrement basse, de l'ordre de 10 à 100 milligrammes de gluten par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger (71).

En théorie, l'instauration d'un RSG paraît assez simple, alors qu'en pratique est contraignante. En effet, pour une personne vivante dans un pays industriel, la consommation des aliments contenant le gluten et toutes les sources cachées de gluten rendent son application plus compliqué. La présence du gluten est évidente dans le pain, les pâtes alors d'autres produits alimentaires industriels peuvent aussi en contenir comme les glaces, chocolats, sauces etc. C'est pourquoi il faut bien lire les étiquettes.

1.2 Définition d'un produit sans gluten

D'après le e Codex Alimentarius (le Codex Alimentaire de l'Organisation Mondiale de la Santé), un produit peut être déclaré sans gluten s'il provient (72) :

- D'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique comme le riz ;
- D'une céréale potentiellement toxique mais la teneur résiduelle en azote après son traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec (soit 10 mg de gliadine pour 100 g de poids sec) ;
- D'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0.3% protéines dans l'extrait sec.

Cependant la définition exacte du RSG reste litigieuse. Cela à cause du manque de fiabilité des techniques de détection ainsi au manque de preuves scientifiques solide sur le seuil de consommation en dessous duquel il n'y a pas de toxicité. L'hétérogénéité du gluten rend aussi la standardisation des méthodes de dosage difficile.

1.3 Conduite du régime sans gluten

1.3.1 Aliments purs autorisés

Plusieurs aliments naturellement dépourvus de gluten existent. En effet, les personnes atteintes de la MC en pourront consommer :

- Les légumes frais, congelés ou conservés ;
- Les fruits oléagineux : noix, cacahuètes, amandes etc. Frais ou grillés, ces fruits doivent être surveillés lors du conditionnement en vrac pouvant être contaminés par le gluten ;
- Les féculés : pomme de terre, tapioca ;
- Les algues ;
- Les œufs ;
- Le lait et fromages ;
- Les charcuteries ;
- Les viandes blanches ou rouges ;
- Les poissons : de même les crustacés, les mollusques et les œufs de poissons.

Ces aliments sont autorisés à condition que le gluten ne soit pas présent dans le processus de cuisson ou de fabrication.

1.3.2 Les végétaux contenant le gluten

Les végétaux appartenant à la même famille des graminées ont démontré une toxicité et doivent être exclus du régime strict sans gluten. Comme dit précédemment, ces céréales sont le blé, l'orge et le seigle. Dans le cas de l'avoine, il est recommandé de l'exclure.

La dénomination scientifique du blé utilisé pour la farine de pain est *Triticum aestivum*. Toutes les espèces appartenant au genre de *Triticum* contiennent des prolamines de type α -gliadine qui est toxique pour les malades cœliaques. Le kamut ou le blé de Khorassan (*Triticum polonium*) et l'épeautre ou « blé des gaulois » (*Triticum spelta*) sont aussi à exclure.

Le seigle (*Secale cereale*) et l'orge (*Hordeum vulgare*), même s'ils sont génétiquement éloignés du blé, contiennent des prolamines de structure proche de l' α -gliadine (sécaline pour le seigle et hordénine pour l'orge) et qui sont à exclure du régime strict sans gluten.

1.3.3 Aliments autorisés après le contrôle de la composition

Il existe des aliments ne contenant pas le gluten mais durant les chaînes de production, de transformation ou d'emballage peuvent être contaminés. Les étiquettes alors doivent avoir une attention particulière par les patients. Depuis les années 2000, les aliments diététiques « sans gluten » ont apparu dans les commerces. Ces produits étiquetés « sans gluten » sont soumis à une réglementation stricte et particulière. En effet, en France, la sécurité sociale rembourse partiellement les malades atteints de la MC sous forme de forfait mensuel.

Une contamination involontaire des denrées alimentaire au cours de la fabrication peut avoir un risque pour un sujet atteint de la MC. Une mention « peut contenir des traces de... » a été alors mis en vigueur pour les industriels pour pallier à ce problème.

Après contrôle de l'étiquette, voici la liste non exhaustive des aliments emballés dans le commerce :

- Légumes : surgelés, en conserve ou du traiteur ;
- Fruits frais : confits, séchés ou en vrac ;
- Viandes : surgelés, en conserve ou du traiteur ;
- Dérivés du lait : yaourts, fromage à tartiner, crème épaisse ;
- Céréales et dérivés : pomme de terre cuisinées du commerce, céréales soufflées à base de riz, de maïs, de sarrasin et de millet.

La préparation d'un repas sans gluten demande alors une attention de la part de toute la famille. En allant du choix des aliments jusqu'au soin de ne pas contaminer la préparation à partir d'aliments, d'ingrédients ou de couverts contenant du gluten. De même, les courses doivent être faites avec attention mais aussi avec une lecture minutieuse de la liste des ingrédients de chaque produit. Malgré la mise en place d'un tel régime n'est pas évident, l'AMDIAG (Association Marocaine De l'Intolérance Au Gluten-Sud) accompagne ces familles et les aide dans leur démarche.

Tableau 9: Tableau des produits généraux autorisés et interdits dans le cadre d'un régime strict en gluten (73).

Produits généraux autorisés/interdits dans un régime sans gluten			
(Cette liste est insuffisante pour suivre correctement son régime, contactez-nous et adhérez pour obtenir les documents complémentaires)			
Type d'aliments	autorisés	vérifier les ingrédients	interdits
Céréales, Graines, Tubercules	Mais, riz, riz sauvage, riz gluant, soja, sarrasin*, manioc (tapioca), millet, sésame, quinoa, châtaignes, sorgho, arrow-root, igname et leurs dérivés sous forme de farine, féculé, crème, grains, galettes, pop corn, polenta, semoule, flocons et amidon ; Féculé de pomme de terre ; Produits diététiques de substitution. <i>* non contaminé</i>	Céréales 'petit-déjeuner', Galettes de riz ; Avoine* : Biscuits apéritifs soufflés, Farine et galettes de sarrasin Papier azyme. <i>* l'avoine est consommable par une majorité de coeliakie mais souvent contaminé en France</i>	Blé (froment, épeautre, kamut*), orge, seigle (triticale), et leurs dérivés sous forme de farine, crème, chapelure, semoule, galettes, flocons, couscous et amidons ; Pâtes, ravioli, gnocchi, boughour, chapelure, Pain azyme ; Pains de toutes sortes, pain d'épices, biscottes, viennoiseries, beignets, crêpes, gaufres, pâtisseries et biscuits salés ou sucrés du commerce.
Produits laitiers	Lait frais, lait frais pasteurisé, stérilisé UHT, concentré, lait en poudre (entier, demi-écrémé, écrémé) Yaourts, fromages blancs, petits suisses nature, Fromages (cuits, fermentés, à pâte molle, à pâte pressée).	Préparations industrielles à base de lait : flans, crèmes, mousses ; Lait aromatisé, laits gélifiés, Yaourts aromatisés ou aux fruits ; Produits laitiers allégés ; Fromages à moisissures et à tartiner.	Yaourts aux céréales, petits suisses aux céréales, fromages frais aux céréales ; Fromages lavés à la bière.
Vianades et volailles	Fraîches, nature, surgelées, conserves, abats nature, Steaks hachés 'pur bœuf' Confits, foie gras au naturel.	Préparations à base de viande hachée cuisinée, plats cuisinés du commerce.	Panées ou en croûte.
Charcuterie / Traiteur	Jambon blanc, cru, bacon, épaule cuite. Jambonneau non pané, poitrine salée, fumée ou non, chair à saucisse nature, mortadelle, fromage de tête, museau de porc, lard, boudin noir ; Saucisses AOC : Strasbourg, Morteau, Francfort, Montbéliard, Saucissons, Andouille, andouillette, rillettes, tripes	Purée, mousse et crème de foie gras, Farce charcutière industrielle, pâtés industriels ; Boudin blanc ; Saucissons cuits, à l'ail, saucisse sèche Salami, chorizo, cervelas.	Jambonneau pané, Tomates farcies industrielles, Pâté en croûte, friands, quiches, bouchées à la reine, galantines, pizzas Queuelles industrielles ; Boudin créole ou antillais ; Ravioli, cannelloni, gnocchi.
Produits de la mer	Poissons frais, salés, fumés, surgelés, crus, en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc ; Crustacés et mollusques frais surgelés ou au naturel, œufs de poissons.	Poissons, mollusques et crustacés du traiteur, en conserve ou surgelés ; Beurre de poisson et de crustacés, Soupe de poissons, surimis.	Poissons farinés ou panés, cuisinés industriellement ou façon traiteur. Queuelles industrielles, Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer.
Œufs	Tous.		
Matières grasses	Beurres doux et demi-sel ; Crème fraîche, 'Végétaline*', huiles, saindoux, graisse d'olive, suif.	Beurres allégés et spécialités laitières à tartiner allégées ; Margarine.	Huile de germe de blé (<i>données non trouvées</i>).
Légumes	Frais, secs, surgelés au naturel, conserves au naturel, Pommes de terre fraîches, sous vide, en flocons ; Patate douce, igname.	Conserves du traiteur, potages en sachets ou en boîte ; Chips nature ou aromatisées ; pommes 'duchesse' ou 'noisettes', frites précuites.	Pommes 'dauphine'.
Fruits	Frais, surgelés au naturel, secs, au sirop, en conserve, au naturel, en compote, confits en vrac, en extraits ou essences, figes séchées au soleil, Compotes, confitures et gelées, Marrons, châtaignes, oléagineux (noix, noisettes, amandes...) Pâtes de fruits « maison ».	Oléagineux grillés à sec ; Fruits confits et marrons glacés, Pâtes de fruits du commerce.	Figes séchées dans la farine.

Sucres / Produits sucrés	Sucré de betterave, de canne, fructose, Miel, caramel liquide, gelée, Confiture pur fruit pur sucre, crème de marrons pur fruit pur sucre.	Sucré glace, vanillé, nougats, dragées, calissons (papier a zyme) ; Pâte à tartiner, confiseries, chewing-gum, bonbons Chocolat en poudre ou en tablettes.	
Desserts	Mousse au chocolat, pur cacao, Crème caramel ou crème aux oeufs « maison », sorbets, Crème à base de fleur de maïs, de riz, de fécule, de gélatine.	Crèmes glacées sans pâtisserie, Préparations industrielles en poudre pour desserts lactés.	Gâteaux ou biscuits (sous toutes formes), Desserts glacés contenant un biscuit (ex : omelette norvégienne), Pâtes à tartes, cornets de glace.
Amuse-gueule	Fruits oléagineux non grillés à sec (noix de cajou, noisettes, amandes, noix, cacahuètes ...), olives.	Oléagineux grillés à sec, Biscuits soufflés ; Chips au maïs, chips aromatisées.	Biscuits salés.
Boissons	Café nature, chicorée, café lyophilisé, thés, jus de fruits, sodas, (Tous les apéritifs et digestifs y compris whisky, vodka et gin, Vins).	Infusions, mélange chicorée-café Certaines poudres pour boissons, (Liqueurs).	Bière, panaché.
Condiments	Fines herbes, épices pures, Poivre en grains, sel, cornichons.	Mélanges d'épices moulues, curry, Moutardes, Vinaigre de malt, sauces.	Sauce soja, 'Savora'.
Divers	Levure de boulanger sèche ou fraîche, glutamate.	Levure chimique ; Médicaments.	Hosties

2. Educations des patients

Afin d'améliorer l'observance, l'éducation thérapeutique et la compréhension du RSG ainsi que de la pathologie en elle-même sont primordiales chez les patients. La solution est l'exclusion de gluten. Néanmoins, la sensibilité au gluten diffère d'un individu à un autre et aussi au sein d'un même individu au cours de sa vie. Un patient peut ingérer une quantité importante de gluten par jour sans présenter aucun symptôme et d'autres développeront des signes cliniques à l'ingestion d'une quantité minime de gluten. Ceux présentant peu ou pas de symptômes, peut être amené à ne pas respecter un régime strict. Il est nécessaire d'insister et de montrer que la moindre ingestion de gluten peut engendrer des effets néfastes pour leur santé à long ou court terme de leur vie (74).

Un malade doit être sensibilisé et aviser aux risques quotidiens pouvant survenir. Pour éviter toutes contaminations accidentelles, la lecture des étiquettes est primordiale. En effet, plusieurs composants des produits issus principalement de l'industrie agro-alimentaire sont sources de gluten (75). Le tableau 10 résume les composants n'étant pas une source de gluten (autorisés) ou étant une source de gluten (interdits) pouvant figurer sur l'étiquette d'un produit. La connaissance des aliments, des techniques de cuisine/pâtisserie permet au patient d'améliorer l'observance du RSG. Afin de réduire les contraintes qui peuvent être présentes lors d'un RSG, un accompagnement des malades par des professionnels qualifiés (médecins, psychologue, diététicien, pharmacien notamment) est nécessaire pour la majorité des malades.

Tableau 10: Composants autorisés et interdits pour un malade cœliaque (76).

<p>Composants autorisés pour un malade cœliaque</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Acidifiants • Agar-agar • Alginates • Amidon (sans autre précision) • Amidon modifié • Amidon transformé • Antioxygènes • Arômes • Arôme de malt • β carotène • Carraghénanes • Collagène • Colorants • Conservateurs • Dextrines, Dextrose • Émulsifiants • Exhausteurs de goût • Extrait de levure • Extrait de malt • Glutamate • Gomme arabique • Gomme de guar • Gomme de xanthane • Gomme d'acacia • Graisse animale • Graisse végétale • Inuline, Lécithine • Maltodextrines • Oligofructose • Pectine • Polyols • Polydextrose • Quinoa • Sarrasin ou blé noir, stabilisants • Extrait d'algues • Farine de guar et de caroube • Fécule de pommes de terre • Ferments lactiques • Fructose • Gélatine alimentaire • Glucose et Sirop de Glucose
<p>Composants non autorisés pour un malade cœliaque</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amidon de blé • Amidon issu des céréales interdites • Acides aminés végétaux • Malt • Matières amylacées • Orge • Pain azyme (farine de blé non levée) • Polypeptides • Protéines végétales • Seigle • Triticale (hybride de blé et de seigle) • Gruau • Liant protéinique • Assaisonnement (sans autre précision) • Avoine • Blé ou froment • Épeautre (blé ancestral) • Fécule de blé • Fécule (sans autre précision) • Gélifiants non précisés • Kamut (blé ancestral)

3. Traitements de l'ostéoporose et l'ostéopénie

Les complications osseuses sont les manifestations les plus fréquentes de la MC. Un RSG permet une normalisation de la minéralisation osseuse en 1 à 2 ans après l'instauration du régime. Un apport en calcium de 1500mg/j doit être assuré, si une insuffisance, une supplémentation en calcium doit être introduite. Un éventuel déficit en Vit D est recherché et traité si besoin (68).

Dans certains cas, la déminéralisation osseuse est très sévère. Pour cela il est nécessaire de réaliser un bilan phosphocalcique complet et de discuter d'un traitement complémentaire par les bisphosphonates. Dans tous les cas, l'adhésion stricte au RSG est nécessaire.

4. Traitements complémentaires

La MC est une entéropathie caractérisée par une inflammation chronique, a pour conséquence une diminution de l'absorption intestinale des nutriments (d'où la perte de poids) mais aussi des vitamines et des minéraux entraînant des carences parfois importantes. L'intensité de ces carences dépend de l'ancienneté et l'intensité des lésions. De plus, il est rare de trouver un déficit chez les jeunes enfants. Ce n'est pas le cas pour les enfants plus âgés et les adolescents pourraient porter cette maladie depuis plusieurs années.

Il est souvent nécessaire de supplémenter les patients en vitamines notamment le Fer, Calcium, Vit D et Folate au début du régime. Le médecin traitant doit aussi prévoir un bilan nutritionnel (bilan martial, dosage vitamine B12, Zinc, Magnésium, Albumine, Pré-albumine, Calcium, Vit D) à la recherche d'une carence afin d'instaurer un traitement substitutif.

Un régime pauvre en lactose est conseillé au début du régime car l'atrophie peut entraîner un déficit en lactase. Chez les malades cœliaques non traités présentant des lésions intestinales diffuses, la consommation des produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux. Cependant, l'amélioration de la tolérance de ces produits est vite observée après un RSG. Une fois la muqueuse duodénale est restaurée, le régime sans lactose est abandonné.

5. Prise en charge des troubles psychologiques et impacts sociaux

Il est important de prendre en compte l'impact psychologique et émotionnel lors de l'imposition du RSG à vie (75) (77). La restriction alimentaire peut être mal vécue par les malades cœliaques. En effet, des cas de vigilance excessive pour éviter à tout prix la consommation de gluten et l'anxiété liée à cette pratique ont été reportés. Malgré les jeunes enfants ne ressentent pas de différence durant les premières années de leur vie, les enfants plus grands et les adolescents se sentent exclu.

L'adhérence au RSG a surtout un impact sur les activités sociales du malade quel que soit son âge. Prenons l'exemple des courses alimentaire, qui peuvent se révéler contraignantes pour des patients surtout avec l'obligation d'un décryptage attentif des étiquettes. Pour les enfants, dans les cantines ou les fêtes, manger s'avère plus compliquer avec les tentations et donc la non-adhérence au régime est fort probable. Il a été mis en évidence que le RSG est une source d'isolation sociale potentielle quel que soit l'âge. Ces patients avaient tendance à moins fréquenter les restaurants, les cafés, moins honorer les invitations par peur de consommations accidentelles ou de contaminations croisées. Ces situations pouvant être stressantes et difficiles à accepter ce qui peut contribuer à l'installation progressive d'une dépression chez certains d'entre eux.

Au niveau mondial, nous pouvons retrouver l'AFDIAG, la Coeliac Disease Foundation, la Canadian Celiac Association, et Coeliac UK qui proposent certains services (78). Pour les enfants souffrant de MC, un projet d'accueil individualisé peut désormais être mis en place, afin qu'ils puissent avoir des repas sans gluten à la restauration scolaire. Ce projet est un document qui permet à la demande des familles, d'autoriser la prise de médicaments au sein de l'école et de proposer tous les emménagements d'horaires nécessaires. La demande est faite par la famille, souvent sur conseil du pédiatre, médecin généraliste ou spécialiste qui soigne l'enfant. Elle est adressée au directeur, et aux différents membres de l'école. Ces associations ont un rôle de soutien, d'écoute et de conseil très important et souvent très apprécié des patients. Notons qu'une meilleure observance du régime chez les familles membres d'associations ainsi qu'une plus grande implication dans le combat vis-à-vis de cette maladie car elles y sont plus formées. Il est donc essentiel en cas de MC de se rapprocher de ces associations.

6. Les complications de la prise en charge

Si malgré le respect strict d'un RSG, les symptômes de la maladie persistent, alors il est judicieux de prendre en compte les complications de la MC. Ainsi, il est nécessaire de faire une enquête alimentaire pour savoir s'il y a eu des écarts au régime. Evaluant ainsi la présence d'une sprue réfractaire (SR), de pathologies associées ou d'une autre complication.

6.1 La résistance au régime sans gluten

6.1.1 Définition

La résistance vraie ou sprue réfractaire (SR) se déclare lorsque le sujet atteint de la MC ne présente aucune amélioration clinique et histologique après 12 mois de RSG strict (33). Cette résistance ne concerne que 5% à 8% des cas avérés de sujets atteints de la MC. Cette résistance peut être primaire ou secondaire (elle se déclare après une période de réponse au régime et elle est la plus fréquente) (79).

La résistance au RSG exige une analyse rigoureuse car elle encourt certaines complications graves de la maladie. L'échec de ce régime impose tout d'abord et avant tout une réévaluation du diagnostic initiale de la MC. La recherche du phénotype HLA DQ2 et HLA DQ8 peut être pratiquée en cas de doute diagnostique.

Ensuite, des cas de sprues pseudo-réfractaires existe, correspond souvent à une résistance secondaire après une réponse initiale parfois spectaculaire au RSG. Ces sprues pseudo-réfractaires sont produites par des écarts involontaires ou souvent inavoués. Afin de déterminer une bonne ou mauvaise observance, on dose le taux d'anticorps (Ac anti-endomysium et Ac anti-transglutaminase 2). La persistance de ces anticorps représente une mauvaise observance.

Lorsque le médecin constate une résistance purement clinique sous forme de diarrhée chronique réfractaire à un RSG strict, il doit rechercher la cause associée. Ces causes peuvent être : une insuffisance pancréatique exocrine, une malabsorption de lactose ou fructose ou une pathologie associée à la MC régénératrice de diarrhée telle qu'une colite microscopique ou un syndrome du côlon irritable.

Et pour finir, si le RSG est réellement strict et que les causes liées à un diagnostic erroné ou à une maladie associée n'interviennent pas, cette résistance vraie doit faire suspecter la révélation d'ulcérations du grêle, d'un lymphome malin ou d'un adénocarcinome du grêle. Toutes ces démarches de diagnostic permettent d'affirmer le diagnostic de la résistance vraie ou sprue réfractaire (80).

6.1.2 Les critères du sprue réfractaire

Histologiquement, la SR se manifeste par une atrophie villositaire identique à celle observée dans la MC, avec une atrophie soit totale ou sub-totale associée à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE).

Pour distinguer une résistance vraie et une maladie cœliaque pseudo-réfractaire due à un RSG mal suivi, des tests immunochimiques et biologiques seront réalisés. Les LIE possèdent des fonctions pro-inflammatoires anormale chez les patients cœliaques, n'exprimant à la surface ni de récepteurs CD3+ (exprimé en intra-cytoplasmique) ni de récepteurs CD8+ (appelé « trou phénotypique »). Ces lymphocytes sont décelés chez la plupart des malades cœliaques, non seulement au niveau dans l'intestin grêle mais aussi au niveau du colon en observant un réarrangement monoclonal du gène du TCR (T Cell Receptor) (81).

Lors de typage lymphocytaire des biopsies duodénales, deux types de résistances vraies sont identifiées (81) :

La résistance vraie de type I, moins fréquente, caractérisée par une évolution favorable sous corticoïdes avec un profil des LIE normaux.

La résistance vraie de type II est déterminée par une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes T de phénotype anormale n'exprimant pas les marqueurs classiques TCR, CD3+ et CD8+ et présentant un profil polyclonal.

La résistance de type II est moins favorable que la résistance de type I car les lymphocytes peuvent évoluer vers un lymphome T intestinal.

Cette atteinte est considérée ou comparée à un lymphome intra-épithélial et constitue une forme passagère entre la MC et un lymphome invasif associé aux entéropathies. Cette évolution vers un lymphome invasif est observée chez 30% des cas atteints et le décès

survient dans 50% des cas. Ces lymphocytes T sont localisés dans la couche sous-épithéliale de la muqueuse de l'intestin grêle, dans la lamina propria et aussi en extra-intestinales y compris la peau. La MC réfractaire de type II semble être une maladie disséminée pourrait développer des lymphomes à l'extérieur de l'intestin (82).

6.1.3 Le traitement d'une sprue réfractaire

Certains malades atteints du SR répondent à une corticothérapie avec ou sans une nutrition parentérale totale. Une amélioration clinique de 70% des cas est notée. Par contre, l'amélioration histologique reste exceptionnelle. Après sevrage des corticoïdes, un malade sur deux est asymptomatique et donc il est recommandé une surveillance régulière annuelle avec entéroscanner et entéroscopie.

En cas de cortico-résistance, en second intention, un traitement immunosupresseur comme azathioprine ou infliximab principalement est proposé (83). Pour l'alemtuzumab, la cyclosporine A et la methotrexate ont démontré une amélioration des symptômes mais sans modification histologique marquante (84).

Pour ceux atteints du SR type II, un traitement avec la cladribine (entraînant l'apoptose des lymphocytes aberrants) est envisagé en association avec des Ac monoclonale comme alemtuzumab. En cas de non réponse au traitement, une greffe autologue de cellules souche peut être effectuée (85) (86).

Comme mentionné, IL-15 a un rôle clé dans le processus inflammatoire de la MC. Elle favorise la survie des LIE via une voie anti-apoptotique ainsi stimule leur prolifération à forte concentration. Un Ac monoclonal anti-IL-15 peut être considéré sachant qu'il présente des résultats prometteurs (87).

6.2 Principales complication liés au non adhérence du régime sans gluten

Les complications de la MC sont nombreuses et diverses que ça soit sur plan nutritionnelles, hématologiques, cardiovasculaires, neurologiques et hépatiques avec un risque accru d'association d'une autre maladie auto-immune et surtout de cancer. Le RSG prévient en une grande partie la survenue de ses complications.

6.2.1 Les complications directes

Ces complications, dites reliées, regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie. Elles sont diagnostiquées lors de la découverte de la MC et généralement prévenues, améliorées, voire guéries par le RSG.

❖ Les complications nutritionnelles :

La dénutrition est la complication courante de la MC surtout en pays occidentaux. Une telle manifestation chez l'adulte doit faire appel à la recherche d'un SR et une affection maligne. Cependant un retard de la prise en charge est la cause. La nutrition entérale est réservée dans les cas extrême, sinon un suivi pondéral (reprise pondérale sous RSG) et une supplémentation en vitamines et minéraux seraient nécessaire.

Le retard de croissance et la petite taille révèle la MC chez l'enfant et les signes les plus fréquents. Les cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte (les hommes essentiellement), dont l'interrogatoire révèle des symptômes digestifs dans l'enfance, ont une taille diminuée près de 10 cm par rapport une population normale (88).

Des carences en vitamines sont observées notamment la vitamine K. Une carence dans cette vitamine cause des problèmes de coagulations (allongement du taux de prothrombine, accidents hémorragiques etc.) et elle est observée chez 20% des cœliaques (89). La carence en vitamine liposoluble et en minéraux (zinc, cuivre) s'intègrent dans un tableau de malabsorption sévère avec dénutrition.

Un déficit en vitamine B est un point particulier. En effet un déficit profond en vitamine B12 et en folate entraîne une hyperhormocystéinémie s'il n'est pas traité. La vitamine B12 est essentielle dans la production des globules rouges et dans le transport d'oxygène, alors son déficit représente un facteur de risque vasculaire athéromateux et thromboembélique (90). Un supplément en vitamines est nécessaire lors d'un déficit.

❖ Les complications hématologiques :

La carence en vitamine B12 et en folate est présente chez les $\frac{3}{4}$ des patients présentant la MC, pouvant entraîner une anémie et d'autres troubles hématologiques. La MC expose à la carence martiale par le biais d'une anomalie d'absorption de fer, entraînant à long terme une anémie et une fatigue.

❖ Les complications osseuses :

L'ostéoporose signifie la diminution de la densité minérale osseuse. Elle est fréquente chez les cœliaques (3.4%) par rapport à la population normale (0.2%) (91). Une ostéodensitométrie serait réalisée vu qu'un risque de fracture persiste au cours des années suivant le diagnostic. Le RSG prévient, surtout pendant l'adolescence, les anomalies osseuses et les fractures. Une fois dépisté, l'ostéoporose doit être traitée par une supplémentation de la Vit D et du calcium sinon des médicaments anti-ostéoporotiques comme les biphosphonates (92) (93).

Dernièrement, le rachitisme et l'ostéomalacie sont des complications classiques d'un déficit profond et prolongé en Vit D, toujours observés dans les contextes particuliers de la MC.

6.2.2 Les complications indirectes

Ce sont principalement des pathologies associées à la MC dont le lien avec l'ingestion de gluten reste moins clair par rapport aux complications précédente et donc l'effet du RSG demeure non montré.

- **Les troubles de fécondités** sont observés chez les malades cœliaques non traités. En effet, une augmentation significative de retard de puberté, une ménopause précoce ainsi qu'une aménorrhée. La non adhérence au RSG provoque un risque élevé des fausses couches, diminution de fertilité et de petit poids de naissance d'après des études cliniques et épidémiologique (94).

- **Le risque d'accident cardiovasculaire** est multiplié par 2 chez les patients cœliaques. Ainsi le risque de thrombose veineuse est augmenté. L'effet du RSG sur la prévalence des accidents cardiovasculaires est peu connu, cependant son effet sur la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée est prouvé bénéfique (90).

- **Les complications neurologiques** dans la MC ont une prévalence de 6% à 10%. Une étiologie carencielle (Vitamine E, Vitamine B et cuivre) est rarement la cause. Ces complications ne sont influencées ni par le RSG ni par la supplémentation vitaminique. Toutes fois, les composantes inflammatoires sont impliquées (95). Un danger potentiel de ces

manifestations est de faire un diagnostic de MC par excès (se baser sur la seule positivité des Ac Anti-gliadine) alors qu'il n'y en a pas et de finir par conseiller un RSG contraignant et inutile sans preuve chez ces patients. La MC est associée à des troubles neurologiques et psychiatriques tels que l'ataxie cérébelleuse, l'épilepsie, neuropathie périphérique, l'atrophie du cerveau, la dépression et l'anxiété. Même avant de diagnostiquer la MC, les patients peuvent se plaindre d'humeur dépressive, d'anxiété, d'apathie et de fatigue. Le mécanisme de ces troubles mentaux liés à la MC reste inconnu, par contre les troubles sérotoninergique et la carence en tryptophane ont été suggérés dans leurs implications. Il a été démontré que chez les cœliaques non traités, un taux plasmatique en tryptophane est diminué et aussi de la sérotonine, dopamine et noradrénaline dans le LCR.

Certains troubles inflammatoires et auto-immuns peuvent déclencher une dépression clinique. Des recherches montrent que cette dépression est accompagnée par un stress oxydatif. Des données indiquent que le RSG améliore les symptômes dépressifs chez les malades cœliaques après 5 ans d'adhérence (96).

- **Le développement d'une autre maladie auto-immune** est fort probable lors d'une MC. Elle touche 25% des patients cœliaques et est essentiellement un diabète insulino-dépendant, une thyroïdite mais peut aussi être des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, cirrhose biliaire primitive (CBP), connectivite etc. En sens inverse, la MC est révélée par un dépistage dans une population souffrante du diabète type 1 ou d'une thyroïdite (97).

Pour les patients prédisposés génétiquement et non diagnostiqués, cela favorise le développement de cette auto-immunité. Le RSG possède un effet protecteur mais une fois la maladie est instaurée, son évolution est indépendante du régime (98).

- **La colite microscopique** est définie par une diarrhée hydrique non sanguinolente associée à un infiltrat inflammatoire de la muqueuse colique avec une hyperlymphocytose intra-épithéliale. Elle désigne plusieurs pathologies mais deux sont définies : la colite collagène (présente un épaissement de la membrane basale sous épithéliale) et la colite lymphocytaire (sans épaissement). Le diagnostic de la colite est réalisé chez les malades cœliaques respectant le RSG et dont la diarrhée persiste. Ce diagnostic repose sur une coloscopie avec de multiples biopsies. Comme précédemment son évolution est indépendante du RSG, en revanche elle est sensible au budésônide avec un risque élevé d'une corticodépendance (99).

- Deux formes d'**atteinte hépatique** sont définies : l'hypertransaminémie d'origine cryptogénétique et l'hépatopathie d'origine auto-immune. Plus rarement une hépatopathie sévère caractérisé par une hépatite chronique et parfois cirrhose. La fonction hépatique dans ces formes sévères peut être améliorée d'une façon surprenante par le RSG, caractérisée par une régression de l'ascite, de l'ictère et la fibrose histologique empêchant ainsi la transplantation hépatique (100) (101).

Une ponction hépatique est envisagée lorsque les perturbations des tests hépatiques persistent malgré une bonne observance du RSG afin d'éliminer une maladie auto-immune hépatique associée. La MC est retrouvée chez 3% à 7% des malades ayant une CBP, 3% à 6% une hépatite auto-immune et 2% à 3% une cholangite sclérosante primitive. Contrairement aux formes précédentes, ces pathologies évoluent pour leur propre compte et ne sont pas améliorées par le RSG (102) (103).

6.3 Cancers et lymphomes

Les malades atteints de la MC ont une augmentation du risque d'affection maligne responsable de l'augmentation de la mortalité. Elle porte principalement sur les cancers digestifs et les lymphomes. Toute fois ce risque n'est pas très observé chez l'enfant vu le dépistage précoce de la maladie et l'instauration du RSG (104). Chez l'adulte adhérant au RSG au moins 5 ans, le risque global de cancer (carcinome et lymphome) est nettement diminué (105).

Selon des études, le risque de développer un lymphome dans une population cœliaque est élevé de 3 à 80 (106) (107). On distingue deux formes de lymphomes : les lymphomes non hodgkiniens B non spécifique et le lymphome T intestinal (EALT), ce dernier est une complication très particulière. Le lymphome non hodgkiniens B non spécifique est localisé soit au niveau de l'intestin soit en extra-intestinal avec un sur-risque de partage avec les parents du premier degré non cœliaque, ce qui suggère une forte implication génétique. Or l'EALT est la complication ultime de la MC, éventuellement favorisée par une mauvaise observance du RSG. Il peut aussi être évoqué devant une résistance secondaire au RSG. Il se situe principalement (dans 80% des cas) dans l'intestin grêle et dérive des LIE. Histologiquement, on observe un lymphome de grande malignité avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 20% (53).

Pour conclure, les complications de la MC sont très graves. Comme le RSG prévient la majorité de ces complications donc une adhérence au régime est primordiale pour une espérance de vie normale. Sans oublier une surveillance médicale prolongée pour vérifier le suivi du RSG (enquête alimentaire), l'évolution lésionnelle (biopsie) ainsi l'ostéodensitométrie.

7. Confusion avec l'allergie au gluten

L'intolérance au gluten et l'allergie au gluten sont deux pathologies dont la plupart des gens confuses (tableau 11). En effet il s'agit de deux mécanismes différents mais aussi une déclaration différente des symptômes. Il existe deux types de réactions allergiques (108) :

- « L'asthme du boulanger », se déclare comme un asthme réactionnel déclenché lors de l'inhalation de la farine de blé.
- Une réaction d'hypersensibilité, la plus courante.

D'un point de vue biologique, une allergie vraie correspond à une hypersensibilité de type I entraînant une augmentation d'anticorps IgE. Alors que dans la MC, il y a une sécrétion des IgA et des IgG.

Dans une allergie vraie, les plasmocytes sécrètent les Ac types IgE qui se fixent à la surface des basophiles et des mastocytes. Ces deux types de cellules présentent des granulations cytoplasmiques composées de médiateurs préformés comme l'histamine, sérotonine et trypase et des médiateurs néoformés tels que la prostaglandine et les leucotriènes.

Le mécanisme d'action pour une allergie se divise en deux phases.

La première phase appelée « phase de sensibilisation » se caractérise par un premier contact de l'organisme avec l'allergène (gluten). Les cellules dendritiques, dans les organes lymphoïdes, présente l'Ag aux lymphocytes naïfs T et B qui se transforment en LyT et LyB mémoires.

Les LyB, une fois l'Ag présenté, vont se différencier en plasmocytes sécrétant les immunoglobulines de types E (IgE). Ces Ac dirigés exclusivement contre l'allergène du blé vont se fixer aux mastocytes tissulaires ainsi qu'aux polynucléaires basophiles.

La deuxième phase correspond à un second contact avec l'allergène qui sera reconnu directement par les IgE. Cette phase est plus rapide induisant un signal permettant de libérer le contenu des mastocytes. C'est la phase de dégranulation.

Au niveau clinique, la libération des médiateurs n'aura pas exclusivement une atteinte digestive comme la MC mais d'autres réactions :

- Atteinte gastro-intestinale peu spécifique : nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée ;
- Atteinte non spécifique comme les réactions anaphylactiques qui mettent en jeu pronostic vital. En cas d'urgence, on utilise l'adrénaline ;
- Atteinte respiratoire : asthme, œdèmes (Quincke et laryngé). Cette atteinte se manifeste entre 10 min et 4 heures après l'ingestion de gluten. Elle est traitée par des bronchodilatateurs et des corticoïdes afin de réduire l'inflammation. Elle met en jeu le pronostic vital du sujet allergique.
- Atteinte cutanée : elle est très fréquente se présente sous forme d'urticaire aigue et/ou angio œdème. Chez l'enfant, on déclare souvent une dermatite atopique. Un anti histamine est utilisé pour atténuer cette atteinte.

Contrairement à la MC, le diagnostic de l'allergie est simple et plus rapide grâce à plusieurs tests :

- Un interrogatoire pour déterminer le terrain allergique de sa famille et les symptômes ressentis après ingestion du gluten ;
- Test cutané ou Prick-test, il s'agit d'un test de première intention. Le médecin allergologue explore la réaction allergique impliquant les IgE ;
- Test biologique, consiste au dosage des IgE spécifiques ainsi le dosage des marqueurs de la dégranulation ;

- Un test de provocation fait à l'hôpital qui consiste à faire ingérer au patient l'allergène spécifique pour reproduire les manifestations allergiques.
- Comme pour la MC, le RSG est le traitement de base pour un sujet allergique aux protéines de blé.

Tableau 11: comparaison entre la maladie cœliaque et l'allergie au gluten.

	Sujet atteint de la maladie cœliaque	Sujet atteint d'une allergie au gluten
Temps d'apparition des symptômes	Effet retard (des années)	Effet immédiat (15 min à 4H)
Atteinte clinique	Exclusivement digestive	Non spécifique : digestifs, respiratoires, cutanés
Quantité ingérée de gluten	Elevé	Faible (quelques traces)
Acteurs immunologiques	IgA, IgG	IgE

IV. NOUVEAUX TRAITEMENTS / ESPOIRS THERAPEUTIQUES

1. Les alternatives au régime sans gluten

Le taux de la MC est toujours en croissance mais aussi la difficulté de l'observance du RSG, ce qui pousse à réfléchir à de nouvelles pistes préventives et thérapeutiques. Pour cela plusieurs études cliniques et précliniques sont élaborées.

Avant l'identification du gluten comme l'agent causal de la MC, plusieurs tentatives lourdes ont été pratiquées pour traiter cet état comme les corticostéroïdes par voies systémiques. Cette approche thérapeutique n'est utilisée qu'en SR à cause de ses effets indésirables (109).

Depuis 1950, le RSG est mis en route pour traiter la MC et devenu la seule approche disponible et efficace. Toutefois, l'observance reste insuffisante parce que le régime strict est couteux et particulièrement restrictif dans la mesure où les produits dépourvus de gluten restent moins désagréables et moins appétissants.

En réponse aux problèmes évidents avec le RSG, les patients non compliants au régime ressentent un besoin thérapeutique alternative pour traiter leur état notamment via l'immunothérapie (110).

1.1 Les études précliniques

a. Action sur la gliadine

Les résultats préliminaires de la recherche mettant en place une inhibition du transport de la gliadine montrent que ce dernier se réalise par transcytose rétrograde via le récepteur de la transferrine CD71 anormalement localisé dans la face apicale ce qui suggère sa capacité de se lier avec les IgA.

Des études ex-vivo ont montré que ce transport, en présence d'IgA, était diminué par inhibition compétitive d'Ac anti-CD71 et des récepteurs CD71 solubles.

Les chercheurs espèrent attester grâce à ces études que le transport de peptides toxiques de la gliadine s'effectue par rétro-transcytose des IgA sécrétoires. Ce transport serait possible via l'expression anormale des IgA ainsi que la transferrine CD71 localisé sur la face apicale des entérocytes dans la MC.

Au niveau des récepteurs solubles, les résultats préliminaires ont montré que l'Ac anti-CD71 bloque la transcytose des complexes-immun IgA/peptides. Des expériences toxicologiques faites sur des singes sont en cours (111).

b. Action des probiotiques sur la protéolyse de gluten

Une relation a été prouvée entre la flore intestinale et le développement des pathologies du système lymphoïde associé au tube digestif (GALT) dans la colonisation des agents pathogènes ainsi que dans la polarisation de la réponse immunitaire.

Certaines institutions (Inra et Inserm) en association avec l'université McMaster au Canada et l'école polytechnique fédérale de Zurich ont démontré le rôle important de l'Elafine pour parvenir contre la réaction inflammatoire typique de la MC. Cette collaboration a réussi de développer un probiotique libérant l'Elafine au niveau de la muqueuse intestinale de la souris. L'American Journal of Gastroenterology, en avril 2014, a publié que cette protéine délivrée par le probiotique réduisait la réaction inflammatoire ouvrant la voie à un traitement pour patients atteints (112).

c. Action par inhibition de la transglutaminase 2

La présentation antigénique des peptides de la gliadine est la conséquence de la désamidation de gluten catalysée par la transglutaminase 2 (TG2). L'inhibition de cette activité catalytique est devenue comme une alternative thérapeutique a pour but atténuer la réponse inflammatoire chez les malades cœliaques. Des inhibiteurs irréversibles à structure thiadiazolique, d'époxydes, de dihydroisoxazole ou de thiényridimes possédaient une action potentiellement inhibitrice de la TG2.

Pour le moment, le 3 bromo-4,5 dihydroisoxazole est l'inhibiteur le plus avancé. Alors que le R281 et le R283 sont à l'essai permettant la diminution de l'IL-15 ainsi la propagation des cellules des cryptes, d'une façon irréversible (113).

d. Action par inhibition du groupe HLA

Le principal facteur déclenchant la MC est le facteur génétique précisément les halotypes HLA DQ2 et HLA DQ8. Ceci représente une cible intéressante pour atténuer la sévérité des effets toxiques du gluten. Des peptides analogues du gluten, pour cible la molécule HLA DQ2, ont été créés. L'inhibition de la présentation de l'antigène à médiation DQ2 dans la muqueuse de l'intestin grêle représente une alternative thérapeutique intéressante. Tout d'abord, on commence par un peptide, de 33 acides aminés pro-inflammatoires, résistant à la protéolyse, LQLQPFQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF, l'essai va examiner les relations entre la structure peptidique et l'affinité DQ2 et traduire ces informations en agents bloquants DQ2 prototypiques. Dans les 20 premiers résidus de ce peptide mère, trois déterminants structurels s'avèrent être essentiel pour la liaison à la DQ2 (un épitope PQPELPYPQ, la séquence flanquante N-terminale et un résidu Glu en aval). Les modifications de la structure cristalline de cette séquence seraient étudiées via une analyse par les rayons X. Ensuite, les résidus L11 et L18 de l'analogue 20-mère retranché ont été remplacés par des groupes stériques encombrants afin de garder une forte affinité pour DQ2 mais une reconnaissance abrogée des lymphocytes T. Enfin, un ligand dimère, synthétisé par couplage régiospécifique du peptide 20-mère avec un lieur bifonctionnel, a été défini comme un agent de liaison à la DQ2 considérablement important. Deux de ces ligands sont capable de diminuer la prolifération de lignées de Lyt T spécifiques d'une maladie en réponse à des antigènes du gluten et désignent donc des exemples d'agents bloquant DQ2 adaptés au traitement potentiel de la MC (114).

e. Action sur la réponse inflammatoire

Deux études ont été réalisées sur la surexpression des Lyt T spécifiques du gluten. Ces études ont été effectuées sur l'Ac monoclonal l'Infliximab et sa réponse thérapeutique sur les malades cœliaques réfractaire. Une amélioration histologique significative a été reportée chez les sujets sous Infliximab (115).

Les Ac-IFN γ présente aussi un intérêt dans le traitement de la MC. Cette cytokine pro-inflammatoire est secrétée par les Lyt T, lors de l'exposition au gluten. Son inhibition peut diminuer la réponse inflammatoire.

Finalement, une inhibition du co-récepteur CD3+ situé sur les Lyt T peut être intéressante. En effet, cette stratégie thérapeutique a été déjà évaluée sur d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète type I, maladie de Crohn ainsi que la colite ulcéreuse et elle a montré des résultats prometteurs (116).

f. Action par inhibition des lymphocytes B

L'utilisation des anti-CD20 dans le traitement des maladies AI comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète type I et la sclérose en plaque a montré un avantage thérapeutique (117). C'est pour cela, l'inhibition des Lyt B, en utilisant des Ac anti-CD20, présente un axe de réflexion thérapeutique dans la MC (118).

Malgré le récepteur CD20 joue un rôle important dans la pathogénie de la MC, les essais sont toujours non concluants.

g. Action par inhibition de l'interleukin-15

Comme vu précédemment, l'IL-15 joue un rôle primordial dans la pathogénie de la MC. En effet, sa surexpression ainsi que ses effets pro-inflammatoires entraînent une surproduction des LIE engendrant une atrophie villositaire (29).

Dans une étude in vivo, les Ac anti-IL-15 injectés chez la souris transgénique a montré une amélioration des lésions intestinales. Cette approche a été testée chez l'homme pour la leucémie lymphocytaire entraînant un blocage de la transcription d'IL-15 (119).

Par analogie, le Tofacitinib (inhibiteur de Jak 2 et Jak 3) inhibe la signalisation de l'IL-15 entraînant un abaissement des manifestations liées chez la souris transgénique(120).

Les biopsies intestinales montrent que les Ac anti-IL-15 ont supprimé la surexpression des cellules épithéliales induit par le gluten et donc par conséquent une diminution de l'apoptose cellulaires (121).

1.2 Les études cliniques

a. Modification génétique du blé

Les scientifiques ont cultivé des espèces de blé possédant moins de caractéristiques antigéniques.

L'espèce de blé la plus utilisée dans notre alimentation est le *Triticum aestivum*, blé hexaploïde. Alors en analysant les biopsies intestinales des sujets atteints, les chercheurs ont remarqué que les dommages histologiques sont moins chez ceux qui consomment le blé tétraploïde que ceux consommant le blé hexaploïde.

En allant de cette hypothèse, un groupe espagnol de l'Institute for Sustainable Agriculture a réussi à éliminer 90% des gliadines dans le blé par modification génétique. Cette équipe a même ajouté un ARN bloquant qui empêche la production de certaines protéines. Ensuite, elle a utilisé des CRISPR (acronyme de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, soit en français courtes répétitions en palindrome regroupées et régulièrement espacées) pour supprimer complètement les gènes et s'assurer de ne plus avoir de risque que le blé puisse se reproduire.

Le blé OGM résulte de ces modifications génétiques et permet de faire un pain sans engendrer des lésions chez les sujets atteints (122).

b. Action par glucocorticoïdes

Comme les glucocorticoïdes possèdent des effets immunosuppresseurs, ils peuvent alors être utilisés dans le traitement de la MC particulièrement dans le SR de type II. Le budésonide possède une faible biodisponibilité per Os permet alors de limiter les effets systémiques.

Une étude sur les sujets atteints de la MC réfractaire de type II a montré une amélioration du bilan hépatique après 6 mois de traitement (123).

c. Action sur la lyse du gluten

La proline est la composante de gluten résistante à la dégradation par les enzymes intestinales. L'absence de la digestion des peptides HPM induit une réaction inflammatoire au niveau de la lumière intestinale.

Pour cela, une protéase dérivée de l'Aspergillus Niger et appartient à la famille des propyl-endopeptidases (l'AN-PEP), permet une accélération de la dégradation du gluten. Cette enzyme possède plusieurs propriétés intéressantes comme la résistance aux protéases digestives donc elle permet de dégrader le gluten (au niveau du proline) en petits fragments in vivo entraînant ainsi un échappement aux LIE (124).

Une autre protéase, l'isoforme 2 de l'endoprotéase B (EP-B2), permet une lyse efficace et rapide des fragments du gluten. Cette enzyme, extraite de graines d'orge, permet la dégradation des peptides de gluten au niveau d'une glutamine. Une amélioration de la digestion chez les rats ainsi que chez les macaques d'après des études en cours (125).

De plus, une étude a été réalisée afin d'étudier les effets d'un mélange d'AN-PEP et EP-B2 dans la lyse du gluten. Ces deux protéases recombinantes spécifiques, AVL003, a été administré par voie orale.

La phase I des études cliniques a montré une absence d'effets indésirables ainsi qu'une absence de réactions allergiques en réponses à des doses croissantes en gluten. Ensuite en phase II, l'instauration d'une concentration quotidienne de 2 grammes de gluten, a montré une diminution des lésions de la muqueuse intestinale chez les sujets atteints (126).

d. Séquestration du gluten

Une innovation thérapeutique palpitante considérée comme le futur traitement de la MC, la molécule BL-7010 du laboratoire Biopharma BioLineRX, vient d'acquérir l'autorisation du bureau américain des brevets et des marques déposées. Ce laboratoire Israélien vient de développer un polymère permettant d'atténuer et prévenir les effets délétères du gluten sur la muqueuse intestinale.

Le docteur Kinneret Savitsky, coordinateur de ce programme de recherche, indique que le brevet ce polymère, le BL-7010 a été déposé en tant que prévention de la toxicité du gluten (127).

Le BL-7010 (polymère non absorbé) possède une haute affinité pour les gliadines. Administré par voie orale, il masque les protéines immunogènes qui, habituellement, subissent une dégradation enzymatique provoquant une réaction inflammatoire. BioLineRX a obtenu une licence mondiale exclusive pour développer ce polymère permettant donc d'éliminer la réaction AI et ainsi d'améliorer la qualité de vie des sujets atteints de la MC.

e. Inhibiteur de la Zonuline

La zonuline, comme vu précédemment, est l'un des acteurs de la physiopathologie de la MC. Lors de cette maladie, les lésions intestinales provoquent une élévation de la perméabilité de la muqueuse diminuant ainsi la perméabilité de la barrière intestinale. Cette diminution provoque une entrée excessive de la gliadine dans la lamina propria via les récepteurs CXCR3 de la Zonuline. L'altération de la perméabilité intestinale, l'action de la Zonuline sur les JS, en fait une cible thérapeutique potentielle (128).

La molécule à l'essai actuel est le larazotide acétate (ou le INN-202). Il agit comme un antagoniste de la Zonuline. C'est un octopeptide synthétique ayant une forte homologie avec une toxine (zonula occludens) du choléra. Lorsqu'il est ingéré avant un repas, le Larazotide acétate empêche localement l'ouverture des jonctions serrées de la muqueuse intestinale, réduisant ainsi le processus inflammatoire intestinal en réponse au gluten.

Le Larazotide est le seul médicament au stade avancé entrant en essais cliniques de phase III. Suite à plusieurs essais cliniques portant sur plus de 800 patients et un essai de phase 2b impliquant 342 patients, il a été prouvé que cette molécule était sans danger et efficace dans un « environnement réel » pour les patients souffrant de MC. Les essais de phase III ont commencé en 2018 et maintiennent toujours (129).

f. Inhibition de l'infiltration des lymphocytes

Chez les malades cœliaques, il existe une prolifération anormale des Lyt exprimant à leurs surfaces une protéine CCR9. Les entérocytes lésées expriment de façon accrue une substance dénommée chemokine MADCAM1 qui joue un rôle dans le recrutement de ces Lyt. Certains chercheurs pensent que le nombre élevé de ces Lyt serait due à une interaction directe entre CCR9 et MADCAM1 (130).

Le Vercirnon (également appelé Traficet-EN ou CCX282B) est un antagoniste du récepteur CCR9. Cette molécule est destinée initialement pour la maladie de Crohn et a fait l'objet d'un essai clinique de phase II chez 67 patients atteints de MC. Cet essai a pour but de démontrer une diminution de l'infiltration de la muqueuse intestinale par les Lyt T mais les résultats n'ont pas encore été publiés (131).

g. Traitement par les parasites

Des études récentes effectuées chez des patients traités par un RSG strict ont montré que lors de l'injection de l'ankylostome ubiquitaire humain, *Necator americanus*, provoque non seulement une immunité spécifique contre le parasite mais aussi a fait varier la réponse immunitaire de l'hôte au gluten.

En fait, suite à l'infection, la production de l'IL-1 β et l'IL-22 par la muqueuse de l'intestin a été améliorée. De plus, une concentration importante au gluten a fait diminuer le taux d'IFN γ , d'IL-17A et des Lyt T régulateurs.

Les patients inoculés par ce parasite et sous une concentration d'un gramme de gluten, une absence d'atrophie villositaire a été aperçue qui doit normalement être visible chez un sujet atteint. Ainsi une diminution du taux d'IgA anti-TG2 a été observée lors d'une administration de 3 grammes de gluten.

L'essai clinique a conclu alors que le *Necator americanus* améliore la tolérance au gluten et stabilise la toxicité du gluten chez les sujets atteints.

h. Vaccination

La MC se caractérise par une intolérance des peptides toxiques de gluten notamment la gliadine. C'est pourquoi une vaccination au gluten est une possibilité thérapeutique envisagée par les chercheurs dont le but est désensibiliser les patients cœliaques aux peptides de la gliadine (128) (132).

Le vaccin Nexvax2 est une combinaison de trois peptides (NPL001, NPL002 et NPL003) de 15 à 16 AA spécifiques de l'activation des Lyt T chez les cœliaques présentant les allèles HLA-DQ2.5 (un phénotype retrouvé dans une grande majorité des malades). Le principe de Nexvax2 est le même que pour les traitements de désensibilisation utilisés pour les autres allergies (alimentaires ou environnementales) (132).

Le vaccin est injecté par voie intradermique afin que la réponse lymphocytaire contre le gluten via la mise en place du processus inflammatoire soit moins agressive. Les premiers essais cliniques de phase I ont permis de démontrer que les doses de ce vaccin devaient être administrées de manière ascendante et espacée dans le temps dans le but d'obtenir et de maintenir un taux suffisamment élevé de ces trois peptides (900 µg), sans provoquer une réponse immunitaire et une atteinte histologique.

Les symptômes intestinaux ainsi que l'activation du système immunitaire apparaissent 2 à 5 heures après la dose initiale injectée. C'est pourquoi le profil d'innocuité de Nexvax2 est considéré comme tolérable et que des essais de phase II sont en cours (132).

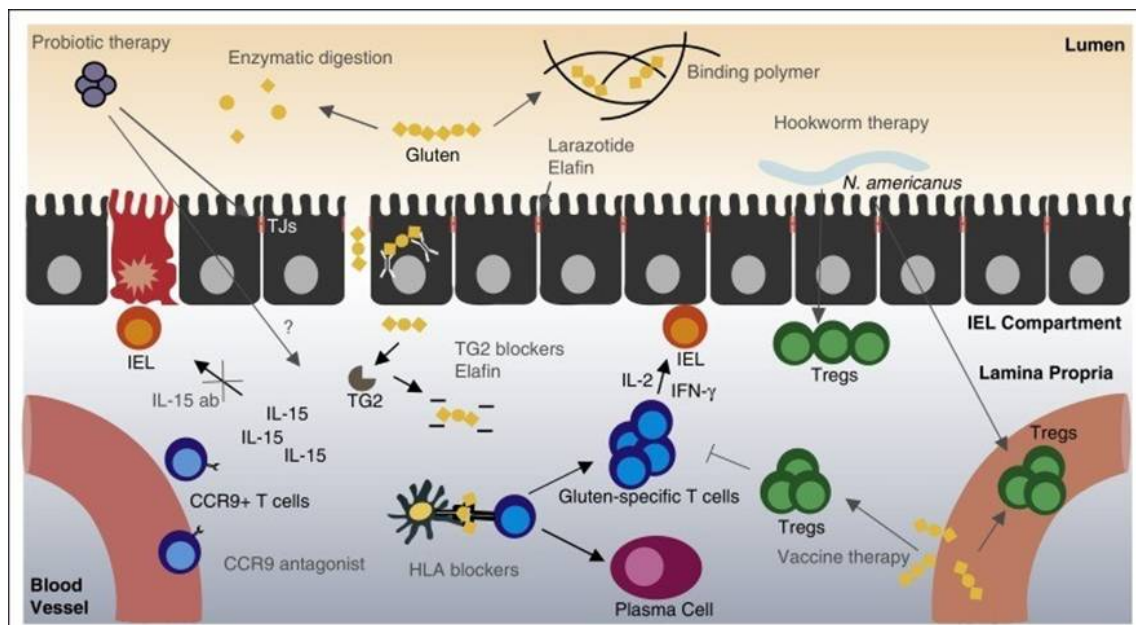


Figure 21: les principales alternatives thérapeutiques (133).

Tregs : Lymphocytes T régulateurs ; CCR9 : récepteur de chimiokine de type 9 ; IEL : lymphocytes intraépithéliaux ; TG2 blockers : inhibition de la transglutaminase 2

2. Autres thérapies en développement

2.1 Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) possèdent de nombreuses propriétés au sein de l'organisme notamment un fort pouvoir immunorégulateur et régénérateur affectant la plupart des cellules et molécules impliquées dans la cascade inflammatoire chronique. Les études *in vitro* ont démontré que les CSM sont engagés dans l'ensemble des phénomènes immunitaires de la MC, notamment sur l'inhibition de la sécrétion et des fonctions de l'IL-15, sur la capacité de lyse cellulaire des NK, sur la maturation et l'activation des CPA tout en protégeant la muqueuse intestinale. De plus, les CSM sont impliqués dans l'inhibition de la prolifération des LyT spécifiques du gluten mais aussi dans l'augmentation du taux d'apoptose et l'inhibition de l'IFN- γ et de l'IL-21.

C'est pourquoi dans le cas de SR sévère, des injections de CSM autologues ont été faites et s'en résulte d'une disparition des lésions de la muqueuse associée à une rémission. D'après ces résultats, les chercheurs sont persuadés que les CSM pourraient être plus largement utilisées chez les malades cœliaques présentant ou non des complications (128).

2.2 Les nanoparticules

L'utilisation des nanoparticules fait partie des thérapies à venir dans le traitement de la MC (128) (132). Les nanoparticules renferment, dans leurs matrices des polymères chargées négativement, une protéine de gliadine, CNP-101 (128). Cette dernière est présumée induire une tolérance du gluten chez les sujets atteints de la MC. Les premiers résultats préliminaires, des essais cliniques de phase II, montrent une réduction de la réponse inflammatoire et particulièrement de l'IFN- γ . Cependant, d'autres recherches sont inévitables pour établir un éventuel profil thérapeutique. TIMP-GLIA est un produit expérimental à base de nanoparticules et en cours d'études (132). Les résultats espérés sont de prouver que ce dernier est capable d'induire une tolérance immunitaire vis-à-vis du gluten via une présentation d'antigènes non-inflammatoires. Le produit a reçu l'accord pour débiter les premiers essais cliniques.

V. ROLE DU PHARMACIEN

1. Délivrance des médicaments

1.1 Recherche de gluten dans une spécialité pharmaceutique

Il existe des médicaments et d'autres produits dans l'officine qui représentent des sources cachées de gluten. En effet, certains médicaments contiennent de gluten et peuvent être délivrés. Le pharmacien et l'équipe officinale ont un rôle important dans l'analyse de la composition de ces produits avant de les dispenser. Face à un malade cœliaque la lecture minutieuse des compositions des spécialités est obligatoire afin d'éviter une consommation accidentelle.

Les pharmaciens peuvent se rendre sur certains sites internet comme Vidal et THERIAQUE pour savoir si une spécialité contient de gluten ou non. En effet, ces sites sont des bases de données régulièrement mise à jour sur les médicaments disponibles. Ils permettent d'effectuer des recherches sur n'importe quel médicament et d'obtenir toutes les informations de ce dernier y compris la composition et la teneur des excipients. De plus, le moteur de recherche est très intuitif et peut en servir pour connaître la liste des spécialités contenant un excipient comme l'amidon de blé. On retrouve certains comprimés comme le Spasfon®, le Dolirhume®, le Tanganil®, le Paracétamol 1g etc. Par contre les formes pharmaceutiques en poudres et effervescentes ne contiennent jamais du gluten.

La Pharmacopée Européenne a imposé un seuil limite en teneur d'amidon de blé dans la composition des médicaments. La quantité de gluten contenue dans un comprimé est au maximum de 100 mg/kg. Les autorités de santé estiment que les médicaments contenant des traces de gluten peuvent être considérés comme sûrs et appropriés avec la MC contenu du faible poids d'un comprimé ainsi que la fréquence de consommation soit limitée. Ce qui explique que dans la notice ou les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des médicaments contenant du blé figure une mention expliquant que la consommation de cette spécialité par les malades cœliaques est possible malgré la présence de trace éventuelle de gluten. Toutefois, pour les personnes allergiques au blé ces médicaments sont prohibés (134).

1.2 Les excipients à base de blé

Le patient atteint de la MC est confronté à certaines difficultés lors de la prise de médicament à cause de quelques excipients contenant du gluten. Même lors d'une substitution par un générique, le malade doit être attentif. En effet, beaucoup de médicaments disponibles sur le marché contiennent de gluten sous forme d'excipient.

Actuellement, sept types d'excipients conçus de blé sont dénombrés(135) :

- Gluten ;
- Farine de blé ;
- Amidon de blé : possède des caractéristiques intéressantes dans l'industrie pharmaceutique comme :
 - Diluant : obtenir une masse suffisante pour fabriquer un comprimé de poids spécifique.
 - Liant : lier entre les particules du principe actif et les excipients jusqu'à l'obtention d'un comprimé compact, non friable.
 - Délitant : accélérer la désintégration du comprimé.
 - Lubrifiant : transmettre la pression au sein de la masse de la poudre lors de la compression et assurer une régularité d'écoulement de la poudre afin de diminuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice pour éviter le collage de la poudre sur les poinçons.
- Amidon de blé tendre ou blé panifiable ;
- Farine de blé tendre ;
- Huile végétale de germe de blé ;
- Succinate octénylique d'amidon sodique dit « amidon modifié ».

A l'exception d'huile végétale de germe de blé, les autres substances sont classées comme excipients à effet notoire. Sachant que de nos jours, peu de médicaments et produits pharmaceutiques sont déclarés « sans gluten ». Donc il est nécessaire de lire attentivement la composition des spécialités pharmaceutiques, même si l'apport en gluten est faible.

Voici une liste des médicaments contenant un excipient à effet notoire pour les sujets atteints de la MC(136) :

- Spécialité ayant comme excipient le « gluten » :
 - CLARITHROMYCINE SDZ 50mg/mL buvable 60mL
- Spécialité ayant comme excipient le « père blé » :
 - ABUFENE 400MG CPR
 - ACEBUTOLOL ZEN 200MG CPR
 - ACEBUTOLOL ZEN 400MG CPR
 - ADIAZINE 500MG CPR
 - ALLOPURINOL ARW 100MG CPR
 - ALLOPURINOL ARW 200MG CPR
 - ALLOPURINOL ARW 300MG CPR
 - ALLOPURINOL EG 100MG CPR
 - ALLOPURINOL EG 200MG CPR
 - ALLOPURINOL EG 300MG CPR
 - ALLOPURINOL SDZ 100MG CPR
 - ALLOPURINOL SDZ 200MG CPR
 - ALLOPURINOL SDZ 300MG CPR
 - ARIPIRAZOLE MYL 10MG CPR ORODISPERSIBLE
 - ARIPIRAZOLE MYL 15MG CPR ORODISPERSIBLE

- ARTANE 2MG CPR
- ARTANE 5MG CPR
- BECILAN 250MG CPR
- BELUSTINE 40MG GELULE
- BEVITINE 250MG CPR
- BIPROFENID LP 100MG CPR
- CANTABILINE 400MG CPR
- CERIS 20MG CPR
- CLARITHROMYCINE SDZ 25MG/ML BUV 100ML
- CLARITHROMYCINE SDZ 50MG/ML BUV 60ML
- CYNOMEL 0,025MG CPR
- DANTRIUM 100MG GELULE
- DANTRIUM 25MG GELULE
- DESINTEX 250MG/50MG CPR
- DEXAMBUTOL 500MG CPR
- DI HYDAN 100MG CPR
- DIAMOX 250MG CPR
- DICYNONE 500MG CPR
- DIPHANTOINE 100MG CPR
- DISULONE 100MG/200MG CPR
- DOLIRHUME 500MG/30MG CPR
- DOLIRHUME PRO CPR
- ENTECET CPR

- ESIDREX 25MG CPR
- EXACYL 500MG CPR
- FLAGYL 250MG CPR
- FLAGYL 500MG CPR
- FURADANTINE 50MG GELULE
- GARDENAL 100MG CPR
- GARDENAL 10MG CPR
- GARDENAL 50MG CPR
- HEPTAMINOL RCA 187,8MG CPR
- HEXASTAT 100MG GELULE
- IMOVANE 3,75MG CPR
- IMOVANE 7,5MG CPR
- KETOPROFENE ZEN LP 100MG CPR
- LARGACTIL 100MG CPR
- LARGACTIL 25MG CPR
- LEGALON 70MG CPR
- LIORESAL 10MG CPR
- MALOCIDE 50MG CPR
- MEGAMAG 45MG GELULE
- METHOTREXATE BLN 2,5MG CPR
- NEO CODION CPR
- NEULEPTIL 25MG CPR
- NIVAQUINE 100MG CPR

- NORDAZ 15MG CPR
- NORDAZ 7,5MG CPR
- NOTEZINE 100MG CPR
- NOZINAN 100MG CPR 93
- NOZINAN 25MG CPR
- PARACETAMOL SDZ 1G CPR
- PARACETAMOL SDZ 500MG CPR
- PARACETAMOL ZYD 500MG CPR
- PHENERGAN 25MG CPR
- PHENOBARBITAL RCA 100MG CPR
- PIPORTIL 10MG CPR
- PREVISCAN 20MG CPR
- PRISTAM 500MG CPR
- PROFEMIGR 150MG CPR
- PYOSTACINE 250MG CPR
- PYOSTACINE 500MG CPR
- QUININE CHL LFR 224,75MG CPR
- QUININE CHL LFR 449,5MG CPR
- RHUMAGRIP 500MG/30MG CPR
- RITALINE 10MG CPR
- RUBOZINC 15MG GELULE
- SECTRAL 200MG CPR
- SECTRAL 400MG CPR

- SPASFON CPR
- SPOTOF 500MG CPR Gé
- SULFARLEM 12,5MG CPR
- SULFARLEM S 25MG CPR
- SURMONTIL 100MG CPR
- TANGANIL 500MG CPR
- TANGANILPRO 500MG CPR
- TERALITHE 250MG CPR
- TERCIAN 100MG CPR
- TERCIAN 25MG CPR
- TERGYNAN CPR VAGINAL
- THERALENE 5MG CPR
- TIANEPTINE MYP 12,5MG CPR
- TOPREC 25MG CPR
- TRECATOR 250MG CPR
- TRIHEXY RCA 2MG CPR
- TRIHEXY RCA 5MG CPR
- TRIMEBUTINE MYC 100MG CPR
- TRIMEBUTINE MYL 100MG CPR
- VIBTIL 250MG CPR
- VITAMINE B1 AWC 250MG CPR
- VITAMINE B6 RCA 250MG CPR
- VOGALENE 15MG GELULE
- ZOPICLONE ZEN 7,5MG CPR

- Spécialité ayant comme excipient « amidon modifié » :
 - ALFATIL 125MG/5ML PDR ORALE FL
 - ALFATIL 250MG/5ML PDR ORALE FL
 - ANASTROZOLE EG 1MG CPR
 - ASPRO 500MG CPR EFF
 - CALCIUM VIT D3 ZYD 500MG/400UI CPR
 - CITRATE BETAINE UPSA 2G MENT CPR EFF
 - CONTALAX 5MG CPR
 - EFFORTIL 5MG CPR
 - GESTODENE ETHI CRT 60/15MCG CPR
 - GESTODENE ETHI EG 60/15MCG CPR
 - GESTODENE ETHI MYL 60/15MCG CPR
 - GESTODENE ETHI TVC 60/15MCG CPR
 - GESTODENE ETHI ZEN 60/15MCG CPR
 - IXPRIM 37,5MG/325MG CPR EFF
 - LAMOTRIGINE TVC 100MG CPR DISP
 - LAMOTRIGINE TVC 200MG CPR DISP
 - LAMOTRIGINE TVC 25MG CPR DISP
 - LAMOTRIGINE TVC 50MG CPR DISP
 - LAMOTRIGINE TVC 5MG CPR DISP
 - LAROSCORBINE 1G CPR EFF
 - LAROSCORBINE 1G CPR EFF SS SUCRE
 - MONTELUKAST TVC 5MG CPR

- NUROFENPRO 20MG/ML ENF NR SANS SUCRE
- OROCAL D3 500MG/400UI CPR 95
- PERSANTINE 75MG CPR
- TRAMADOL PARAC ARW 37,5/325MG CP EFF
- ZOLMITRIPTAN EG 2,5MG CPR
- ZOLMITRIPTAN EG 2,5MG CPR ORODISP
- ZYVOXID 100MG/5ML GRANULES FL
- Spécialité ayant comme excipient « amidon E1450 Sodium Octénil Succinate » :
 - ARIPIRAZOLE MYL 10MG CPR ORODISPERSIBLE
 - ARIPIRAZOLE MYL 15MG CPR ORODISPERSIBLE
 - CLARITHROMYCINE SDZ 25MG/ML BU 100ML
 - CLARITHROMYCINE SDZ 50MG/ML BUV 60ML

Avant toute exclusion d'un médicament, un rapport bénéfice/risque doit être évalué.

1.3 Modifications de la pharmacocinétique

La MC provoque de multiples troubles digestifs notamment les lésions des villosités intestinales et d'autres séquelles qui ont un impact sur l'absorption des médicaments. Malgré le mécanisme de cet impact n'est toujours pas clair, plusieurs publications ont confirmé l'altération de l'absorption des médicaments chez les sujets atteints de la MC (137).

Ces altérations sont essentiellement fonctionnelles et sont présente chez les cœliaques :

- Une accélération ou un ralentissement de la vidange gastrique ;
- L'augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale ;
- L'alcalinisation du pH inta luminal par conséquent une augmentation de l'absorption des bases faibles dans l'intestin ;

- La réduction de la surface intestinale due à la destruction des villosités ;
- La diminution de l'activité enzymatique intestinale du cytochrome P450 en particulier les CYP 3A provoquant une réduction de l'effet premier passage hépatique qui augmentera le taux de concentration dans la circulation systémique.

Les données sont parfois contradictoires en ce qui concerne les modifications pharmacocinétiques des médicaments dans la MC. Il est donc recommandé de choisir une spécialité avec prudence et d'ajuster la posologie tout en surveillant l'efficacité et les effets indésirables de ces traitements sur les patients.

2. Traitement des pathologies associées

Comme mentionné précédemment, plusieurs signes cliniques non digestifs et non spécifiques peuvent être associés à la MC.

La dermatite herpétiforme est la manifestation la plus déclarée tout au long de la vie de ces patients. Dans un premier temps adopter un régime strict en gluten est primordial. Ensuite, un traitement antibiotique de la famille des sulfones par voie orale, la dapsonsone peut être initié. Cet antibactérien permet la disparition du prurit à la dose de 100 à 200mg, en une prise, pendant sept jours. En revanche, ce traitement devra être poursuivi pendant plusieurs années. En cas d'intolérance à la dapsonsone, les alternatives thérapeutiques sont les suivantes : l'association d'une tétracycline avec une vitamine nicotinamide, ou un traitement à base de sulfaméthoxyypyridazine, une supplémentation en vitamine E en cas de céphalées sous dapsonsone (138).

Une autre manifestation qui peut se déclarer aussi est une aphtose buccale récidivante. L'aphtose s'exprime comme des aphtes « géants » atteignant 3 à 5cm. Elle se localise à la surface de la muqueuse des joues, de la langue, de la face interne des lèvres, du palais ou des gencives. Ces ulcérations sévères mettent environ une semaine à s'estomper (139).

Ces ulcérations buccales sont induites par un déficit en vitamines B12, B9 ainsi qu'en zinc et en fer. En cas de carences vitaminiques, elles sont corrigées par la prise de suppléments vitaminiques et minéraux.

Il est recommandé d'utiliser des bains de bouches pour atténuer la douleur et l'inflammation (Eludril®), ainsi que des gels (Pansoral®) ou pommades (Dynexan®). Des solutions de types filmogènes ou anti-inflammatoires à base de dérivés celluloseux ou d'acide salicylique peuvent être employées pour les formes légères. Pour les formes sévères récidivantes, le Thalidomide par voie orale peut être discutable car son utilisation oblige des précautions particulières en raison de ses nombreux effets indésirables (effet tératogène).

3. Conseils à l'officine

En étant un professionnel de santé de proximité, le pharmacien est un conseiller de confiance. Il fait partie des interlocuteurs privilégiés, disponible pour répondre à toutes les questions du patient. Le sujet atteint de la MC peut avoir besoin d'un conseil pour une pathologie bénigne ou des symptômes gênants.

Pour éviter tout conseil inadapté de spécialités pharmaceutiques à base de gluten dû à un manque de connaissance de leurs compositions, nous effectuons de manière non exhaustive les mesures hygiéno-diététiques ainsi que les spécialités les plus courantes destinées à traiter les pathologies les plus fréquentes.

- Fièvre et douleur : les mesures hygiéno-diététiques pour les douleurs articulaires sont la pratique régulière de sport ainsi qu'une perte pondérale si surpoids.

En terme de traitement, un traitement antalgique pour la douleur ou un traitement antipyrétique pour l'hyperthermie serait à base de paracétamol. Le Doliprane® 500cp, contenant le gluten, ne sera pas recommandé et pour l'anti-inflammatoire, le Ketoprofène LP.

- Fatigue : les mesures hygiéno-diététiques seront d'éviter de se coucher tard, d'avoir une alimentation équilibrée ainsi que de limiter la consommation d'alcool et de tabac.

En terme de traitement, la vitamine C est considérée comme traitement de base. L'ascorbine ou l'acide ascorbique est à éviter car il contient de l'amidon modifié.

- Troubles digestifs : les mesures hygiéno-diététiques ces troubles sont nombreuses et dépendent des indications :

- Pour une diarrhée, il faut une réhydratation lente riche en électrolytes.

En terme de traitement, on suggère un traitement composé soit d'un ralentisseur de transit (Lopéramide) soit d'un anti-diarrhéique anti-sécrétoire (Racécadotril).

- Pour une constipation, une hydratation riche en magnésium sera recommandée, pratiquer une activité physique régulière ainsi qu'une alimentation riche en fruits, légumes et pain complet sans gluten.

En terme de traitement, des laxatifs osmotiques (Lactulose) permettant de retenir l'eau dans les selles sont utilisés. Ces derniers sont mieux tolérés que les laxatifs stimulants (Bisacodyl) car ils sont irritants de la muqueuse colique et contiennent de l'amidon modifié comme excipient.

- Pour des douleurs spasmodiques, ballonnements ainsi que les troubles de la digestion, il sera recommandé de prendre les repas à heure régulière, dans le calme et assis ainsi que d'éviter toutes boissons gazeuses.

En terme de traitement, il sera à base de Phloroglucinol. Le Spasfon® en comprimé pour les douleurs spasmodiques ainsi que le citrate de bétaine pour les troubles de la digestion ne sera pas préconisé en raison de la présence dans leur composition respective, de blé et d'amidon modifié.

En sus de la dispensation des médicaments, le pharmacien peut conseiller les produits de l'homéopathie, l'aromathérapie ainsi que la phytothérapie pouvant être des alternatives pour la prise en charge de ces pathologies. En effet, l'homéopathie ainsi que les huiles essentielles ne présentent pas de spécialités à base de gluten. En revanche la phytothérapie peut en contenir et donc il faut surveiller la composition des diverses spécialités et à les étudier au cas par cas. Plusieurs produits sont disponibles à l'officine et peuvent être consommés de différentes manières comme par exemple des gélules de phytothérapie, des gouttes d'huile essentielle (HE), des capsules associant plusieurs HE, des infusions, des tisanes, des ampoules associant diverses plantes, etc.

Le tableau suivant (tableau 12) résume les différentes plantes et HE pouvant être utilisées afin d'améliorer les troubles digestifs que peuvent rencontrer les patients atteints de MC (140).

Tableau 12: Propriétés des plantes et huiles essentielles en phytothérapie et aromathérapie utilisées dans les troubles digestifs.

Propriétés	Phytothérapie	Aromathérapie
Anti-diarrhéiques	Salicaire, Fraisier	Cannelle de Ceylan
Laxatives	Par effet stimulant : Bourdaine, Cascara, Séné Par effet de lest : Psyllium, Ispaghul	Gingembre, Basilic tropical, Estragon
Antispasmodiques (ballonnements, flatulences, douleurs abdominales, etc.)	Camomille romaine, Matricaire, Menthe poivrée, Mélisse, Verveine odorante, Basilic, Saugue	Cardamone, Menthe poivrée, Citron
Carminatives (spasmolytiques, anti-inflammatoires, amélioration de la circulation sanguine digestive)	Badiane de chine, Anis vert, Fenouil, Aneth odorant, Coriandre, Angélique	Cumin, Fenouil, Basilic tropical, Estragon

Ces méthodes simples et efficaces permettant d'éviter quelques fois la consommation (parfois excessive) de médicaments. Il est appréciable d'écouter le patient afin de délivrer le meilleur conseil possible et d'instaurer une relation de confiance entre le patient et le professionnel de santé.

4. Tests au gluten

En général, les autotests sont des dispositifs médicaux destinés aux patients souhaitant être renseignés sur la présence éventuelle d'un marqueur biologique spécifiques d'un état physiologique ou pathologique. Ces tests sont réalisables par le patient à son domicile. Ils ne servent pas de confirmer le diagnostic mais plutôt l'orienter ainsi la confirmation de l'autotest doit être réalisée par un test en laboratoire qui sera interprété par un biologiste. Ces autotests doivent être disponibles dans les pharmacies. La plupart fonctionnent par les techniques d'immuno-chromatographie. Au début, le patient va déposer un échantillon biologique (sang, urine, salive) sur une bandelette puis une migration de ce dernier va se faire sur une bandelette et en fonction de la positivité ou non du résultat, un complexe coloré apparaît sur la bandelette quelques minutes plus tard.

Dans le cadre de la MC, des autotests ont été commercialisés dans les officines et les sites internet. D'après les laboratoires qui les ont développés, ces autotests permettraient de diagnostiquer plus de patients car les médecins ne pensent souvent pas à la MC au moment de poser un diagnostic. De plus, ils peuvent être utilisés lors du suivi du RSG au long court. Ces autotests se basent sur la détection des auto-Ac spécifique de la MC via un échantillon sanguin. L'inconvénient de ces autotests, c'est qu'ils ne détectent pas les défauts des immunoglobulines notamment les Ac IgA anti-TG2 mais aussi un déficit éventuel en IgA totales, rendant le résultat faussement négatif. On retrouve sur le marché deux types d'autotests en fonction de l'Ac qu'ils détectent (141).

4.1 Autotest GLUTEN AAZ

L'autotest GLUTEN est commercialisé par le laboratoire AAZ-LMB qui permet le dépistage de la MC en détectant la présence des IgA anti-TG2. Il représente la deuxième génération des autotests fabriqués par le laboratoire car il peut détecter un déficit des Ac IgA alors que les premiers tests conçus ne le pouvaient pas. Le déficit sera représenté par une absence de la bande contrôle sur le test. Les résultats d'études réalisées sur cet autotest montrent une sensibilité de 95,7% et une spécificité de 97,1% par rapport au test de routine en laboratoire de biologie ainsi que 98% des participants arrivent à avoir un résultat interprétable (142).



Figure 22: Autotest Gluten 2^{ème} génération (143).



NOTICE D'UTILISATION

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

ÉTAPES 1

1. Ouvrez le sachet **1** et sortez la cassette test **2**. Posez-la sur une surface plane et propre.



2. Dévissez le bouchon du flacon de diluant **4**, ouvrez le tube plastique **5** et déposez le tube capillaire **6** à pointes de main.

ÉTAPES 2

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

2. Sortez la lingette désinfectante **7** de son sachet, désinfectez le bout du doigt et attendez que votre doigt sèche.



3. Prenez l'autopiqueur **8** et enlevez son capuchon transparent. Appliquez sa face rouge sur votre doigt et appuyez fortement jusqu'à sentir la pénétration de l'aiguille.

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



ÉTAPES 3

1. Prenez le tube capillaire **6** et placez-le horizontalement dans la goutte de sang jusqu'à ce qu'il soit complètement rempli.

2. Placez le tube capillaire **6** rempli dans le flacon de diluant **4** et refermez-le avec son capuchon.

3. Agitez par retournement le flacon de diluant **4** plusieurs fois jusqu'à ce que le sang du tube capillaire **6** soit complètement mélangé avec le diluant.

4. Enlevez à nouveau le capuchon du flacon de diluant **4** et prélevez l'échantillon dilué à l'aide de la pipette en pressant sa poire.



ÉTAPES 3 (suite)

5. Placez la pipette **9** à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt **5** de la cassette test **2**.



ÉTAPES 4

1. Notez l'heure et attendez 5 minutes avant de lire le résultat.

2. Appliquez le pansement **10**.




5 min

Interprétation des résultats au verso

Ne lisez pas au-delà de 10 min

AAZ-GLU-9-4 (2019-01-15) - Notice d'utilisation autotest GLUTEN®

CONTENU DU KIT



- Sachet **1**
- Cassette test **2**
- Tube plastique **5**
- Flacon de diluant **4**
- Autopiqueur **8**
- Pipette **9**
- Pansement **10**
- Lingette désinfectante **7**

4.2 Exacto Test Gluten

Le test Exacto a été développé par le laboratoire Biosynex. Contrairement à l'autotest précédent, celui-ci permet le dépistage de la MC via la détection des IgG anti-gliadine désamidée.

Le laboratoire justifie l'utilisation de ce mode de détection en affirmant que les Ac IgG anti-gliadine désamidée étaient plus sensibles que les Ac IgA anti-TG2 et que la séropositivité de ces IgG survenait avec une quantité plus faible de gluten ingéré. Cependant des études montrent que ces deux Ac sont assez similaires en termes de sensibilité et de spécificité. L'avantage de cette technique est qu'il permet de palier à la fausse négativité liée à un déficit en IgA totales. Les études mises en place pour examiner les performances de l'autotest montrent une corrélation de 96,7% entre l'autotest Exacto et les tests effectués en laboratoire de routine clinique. Il présente une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 97,9% avec un pourcentage de 100% des participants qui ont réussi à obtenir un résultat correct et interprétable ainsi 99,1% d'entre eux ont interprété le résultat du test correctement (144).



Figure 24: Exacto autotest (145).

TEST GLUTEN

Test destiné à l'auto-diagnostic



EXACTO® Test Gluten est un autotest rapide d'utilisation facile et fiable à domicile pour le dépistage initial de la maladie cœliaque.

Exacto Test Gluten est une méthode alternative de l'analyse génétique. Elle est basée sur la détection de la présence d'un marqueur génétique, le gène HLA-DQ2/DQ8, qui accompagne 95% des personnes atteintes de la maladie cœliaque. Les personnes atteintes de la maladie cœliaque ont une production d'anticorps précocement une inflammation de l'intestin. EXACTO® Test Gluten est un test immunochromatographique capable de détecter ces anticorps spécifiques. Ce test est conçu pour être utilisé par les personnes atteintes de la maladie cœliaque et de celles qui ont des symptômes de la maladie cœliaque. Le résultat de la maladie cœliaque, et donc la réalisation de la prise en charge, est un processus complexe et doit être suivi, souvent se faire dans le cadre d'une alimentation contenant du gluten pour donner un résultat fiable.

COMPOSITION DU KIT



CONSEILS POUR LE PRÉLEVÈMENT

Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et séchez-les consciencieusement. L'eau chaude a pour effet d'améliorer la circulation à l'extrémité des doigts. Vous pouvez laisser votre main pendant environ une minute à l'eau chaude. Ensuite, essuyez votre main avec une lingette d'alcool. Il est recommandé de piquer la main gauche pour un doigt et la main droite pour un gnat. Piquez de préférence l'extrémité du doigt sur le côté, c'est-à-dire à la fois du sang et la peau. Évitez de piquer le bout du doigt. Si vous avez des plaies, des coupures ou des brûlures, évitez de piquer. Il peut arriver qu'une goutte ne se forme pas tout de suite. Dans ce cas, vous devez attendre un peu et vous masser doucement le doigt. Si le puits n'est pas bien rempli (à sang jusqu'à 10), vous pouvez reformer une nouvelle goutte et la déposer de nouveau dans le puits test.

PRÉLEVÈMENT

1. Vérifiez que les dates de validité et les dates d'expiration sont indiquées sur le sachet transparent. Vérifiez que le sachet transparent est bien fermé et intact.

2. Lavez-vous les mains au savon et à l'eau chaude, puis séchez-les avec du papier absorbant. Lavez-vous les mains à l'eau chaude. 3. Ouvrez le sachet transparent et retirez tous les éléments de l'autotest. 4. Ouvrez le sachet transparent et retirez tous les éléments de l'autotest. 5. Dévissez le bouchon du flacon de diluant C et versez le diluant dans le puits de travail. 6. Ouvrez le sachet transparent et retirez tous les éléments de l'autotest. 7. Ouvrez le sachet transparent et retirez tous les éléments de l'autotest. 8. Rincez la capsule de l'autopiqueur G sur le bord du doigt. 9. Appliquez l'autopiqueur G sur le bord du doigt. 10. Pressez fermement le bout du doigt afin de former une nouvelle goutte de sang pour le prélèvement.

11. Posez la pointe évasée du prélève-goutte H sur le gnat de sang pour le remplir totalement. 12. Vérifiez que le fond du puits rond est complètement rempli de sang. 13. Dévissez le bouchon du flacon de diluant C. 14. Déposez la cassette B dans le puits rond de la cassette H. 15. Dévissez la chambre ou le puits de dilution. Après 10 minutes de dilution, le résultat sera visible. Ne pas lire au-delà de 20 minutes. Pendant ce temps, vous pouvez mettre le prélèvement H.

INTERPRÉTATION

POSEZ VOTRE TEST ICI

NEGATIF

TEST GLUTEN

POSITIF

TEST GLUTEN

INVALIDE

TEST GLUTEN

La couleur de test est **NEGATIF** si une bande colorée apparaît uniquement dans la zone contrôle (C) d'au moins deux zones test (T). Un résultat positif indique la présence de la protéine cœliaque. Un résultat négatif indique l'absence de la protéine cœliaque. Consultez votre médecin pour un diagnostic définitif et un traitement adéquat.

La couleur de test est **POSITIF** si une bande colorée est visible à la fois dans la zone contrôle (C) d'au moins deux zones test (T). Un résultat positif indique la présence de la protéine cœliaque. Un résultat négatif indique l'absence de la protéine cœliaque. Consultez votre médecin pour un diagnostic définitif et un traitement adéquat.

La couleur de test est **INVALIDE** si aucune bande colorée n'est visible dans aucune zone, ou si aucune bande colorée n'est visible dans aucune zone, ou si aucune bande colorée n'est visible dans aucune zone. Consultez votre médecin pour un diagnostic définitif et un traitement adéquat.

FR

PERFORMANCES
 EXACTO® Test Gluten a été évalué. Les coefficients de variabilité de 92,7% entre EXACTO® Test Gluten et un dosage ELISA ont été observés.
 - Une bande chaque semaine sur 179 échantillons de sérum a montré que EXACTO® Test Gluten présente une sensibilité de 92,8% et une spécificité de 97,9%.
 - Les résultats négatifs obtenus par nos patients de préférence à domicile (100% des patients) indiquent un résultat correct et interprétable.
 - Une bande au moins une fois sur 100 échantillons de sérum a montré que EXACTO® Test Gluten présente une sensibilité de 92,8% et une spécificité de 97,9%.

QUESTIONS ET RÉPONSES
 Un résultat EXACTO® Test Gluten est-il définitif et fiable ?
 Le résultat EXACTO® Test Gluten est définitif et fiable. Cependant, il est recommandé de consulter votre médecin pour un diagnostic définitif et un traitement adéquat.
 Pourquoi un résultat EXACTO® Test Gluten est-il négatif ?
 Un résultat EXACTO® Test Gluten est négatif si aucune bande colorée n'est visible dans aucune zone, ou si aucune bande colorée n'est visible dans aucune zone, ou si aucune bande colorée n'est visible dans aucune zone. Consultez votre médecin pour un diagnostic définitif et un traitement adéquat.

MISE EN GARDE
 - Ce test doit être utilisé à température ambiante, entre 2°C et 30°C.
 - Ce test doit être utilisé à température ambiante, entre 15°C et 30°C.
 - Ce test doit être utilisé à température ambiante, entre 15°C et 30°C.
 - Ce test doit être utilisé à température ambiante, entre 15°C et 30°C.

BIBLIOGRAPHIE
 - [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100]

www.biosynex.com

BIOSYNEX 23 boulevard Sébastien Brunt 67400 Illkirch-Griffinbuden Cedex - FRANCE • client@biosynex.com

CE 0123

Autopiqueur

Prélève-goutte

Compresses

Diluant

Lingette

Poche

Cassette

Sachet transparent

Figure 25: La notice d'utilisation de l'autotest Exacto.

En tant que pharmacien, si un patient suspecte une atteinte de la MC et souhaite effectuer un autotest, on doit prendre le temps d'expliquer les différentes modalités nécessaires (comme ne pas suivre un RSG avant confirmation du diagnostic) afin que la réalisation et le résultat de l'autotest soient la plus fiable possible. Affirmer ainsi qu'en aucun cas, ces tests permettent de confirmer un diagnostic. Il faut s'orienter à un spécialiste et effectuer un test de dépistage en laboratoire.

En ce qui concernant l'interprétation des tests immuno-chromatographique, le résultat est considéré:

- Négatif : la bande colorée est visible seulement dans la zone de contrôle.

Ce résultat témoigne l'absence d'anticorps et permet d'écarter le risque d'une MC.

- Invalide : aucune bande colorée n'apparaît dans les différentes zones, ou quand la bande de contrôle n'apparaît pas.

Il sera alors recommandé de refaire un autre test.

- Positif : la bande test et la bande de contrôle sont visibles.

Ce résultat témoigne la présence des anticorps et oriente avec une forte probabilité vers le diagnostic d'une MC. Il sera alors recommandé au patient de consulter un médecin spécialiste pour établir le diagnostic avec certitude et ainsi de débiter un traitement adéquat.

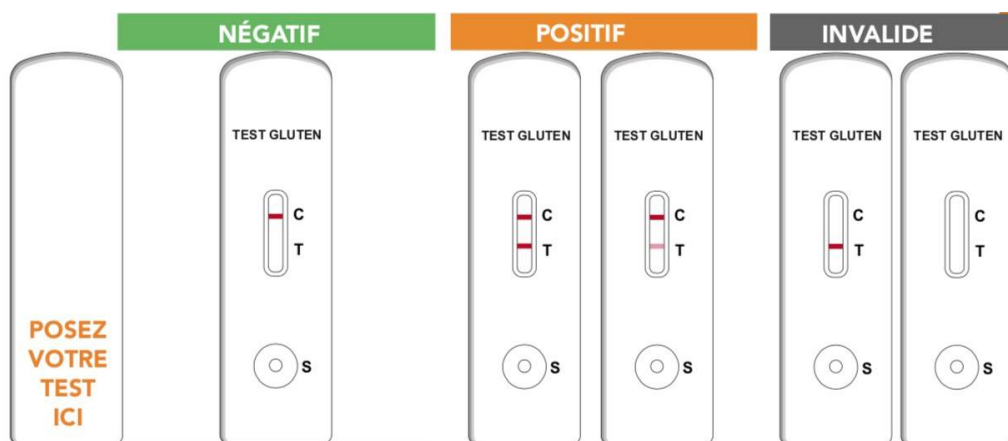


Figure 26: Les différentes interprétations des autotests (146).

***Chapitre 2 :
Investigation auprès
des pharmaciens d'officine
dans la gestion de la maladie cœliaque***

1. INTRODUCTION

La MC est une entéropathie auto-immune. Elle se caractérise par une destruction des microvillosités intestinales, augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) et une densité de chorion. Elle est diagnostiquée de plus en plus chez les adultes alors qu'elle était exclusivement pédiatrique. Ce détournement peut être expliqué par l'implication et la connaissance des médecins traitants par cette maladie mais aussi l'accès facile aux tests sérologiques qui confirme ou non le diagnostic. D'autres maladies comme anémie, troubles osseux, etc. peuvent se manifester si elle n'est pas traitée. Seul un régime sans gluten (RSG) à vie peut la guérir en améliorant ses symptômes (ravoir les villosités intestinales, diminution des LIE) et les pathologies associées. Sa chronicité peut avoir un impact sur plusieurs niveaux : économique (produits très chers), social (isolement), psychique (dépression), etc.

Très récemment, le Maroc commence à s'impliquer dans la prise en charge de la maladie cœliaque (MC) en suivant le pas de quelques pays occidentaux avancés en la matière. Au début de 2013, un groupe de personnes a fondé une association sous le nom de l'AMDIAG (Association Marocaine De l'Intolérance au Gluten). Elle est considérée comme une association nationale de référence pour la maladie cœliaque au Maroc. Elle a su s'imposer rapidement et être reconnue par ses partenaires à l'étranger. D'ailleurs, elle collabore étroitement avec son homologue français l'AFDIAG (Association française des intolérants au gluten). Sa mission est la sensibilisation de la population marocaine sur la MC.

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé, doit accompagner ces patients tout au long de leur vie. Conseiller, sensibiliser, aider est une nécessité pour ces malades cœliaques. Les patients ont recours en premier aux pharmaciens d'officines lors d'un malaise ou autre. Une fois arrivé à l'officine, le pharmacien responsable doit écouter attentivement le patient afin de reconnaître ses besoins, ses attentes dans le but de fournir une prise en charge adéquate à chacun.

En conséquence, ce travail a pour objectif de déterminer et d'évaluer les connaissances des pharmaciens sur la MC, leur apport en terme de conseils et approvisionnement des produits nécessaires pour leurs patients.

Pour réussir cette évaluation, une enquête a été menée. Elle vise les pharmaciens d'officines exerçants au Maroc. Elle répond aux questions concernant la place de la pharmacie d'officine dans la gestion de la MC.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1- Population cible

Pour bien mener cette enquête, nous avons choisi d'interroger les équipes officinales qui sont les suivantes : pharmaciens titulaires, pharmaciens assistants et étudiants en stage de pratique professionnelle.

2.2- Collecte des données

Le questionnaire est divisé en quatre parties.

- La première partie concerne le lieu d'exercice et les connaissances des professionnels de santé sur la MC : définir la maladie, ses symptômes, etc. ;
- La deuxième partie vise les patients cœliaques qui se présentent à la pharmacie : sexe, âge, proportion ;
- Une troisième partie porte sur l'interaction entre le patient et les professionnels de santé : demande de conseils, formes galéniques à conseiller, etc. ;
- Une dernière partie s'intéresse sur les produits sans gluten dans la pharmacie : présence ou non de ces produits, les raisons avancées en cas de non, les produits les plus achetés, etc.

Le questionnaire a été diffusé d'une part, via les réseaux sociaux Facebook et Whatsapp, ainsi qu'avec le groupe étudiant de la 6ème année de pharmacie afin que chaque membre puisse y répondre et le faire passer dans les officines où ils pratiquent ou ont pratiqué leur stage.

Et afin de cibler un large nombre de pharmaciens, le questionnaire a été publié dans d'autres groupes de pharmaciens tels qu'Union pharmaceutique, Pharmacy Student FMPR, Déchiffrage ordonnance etc.

Le questionnaire a donc été partagé, par courriel avec un lien de connexion direct, à l'ensemble des pharmacies dans les différentes villes marocaines.

2.3- Instrument de mesure

Le questionnaire en ligne a été élaboré sur Google Forms. Ci-après une capture écran de la page de garde :



Le questionnaire, repris en annexe 1, est composé de 25 questions et sont réparties comme suit :

- 17 à choix unique ;
- 2 à choix multiples ;
- Et 6 à réponse longue.

Le temps nécessaire pour répondre au questionnaire est estimé de cinq à 10 minutes.

2.4-Analyse des données

Les données brutes recueillies ont été analysées directement via Google Forms, puis exportées au format Excel en vue d'une analyse plus approfondie.

3. RESULTATS

Le nombre des réponses récoltées des professionnels de santé sont de 91. Toutes les réponses ont été analysées pour pouvoir réaliser une synthèse sur la place d'officine dans la gestion de la maladie cœliaque.

3.1- Lieu d'exercice

La majorité des réponses provenaient du milieu urbain avec un pourcentage de 76.9%, tandis que 23.1% provenaient milieu rural.

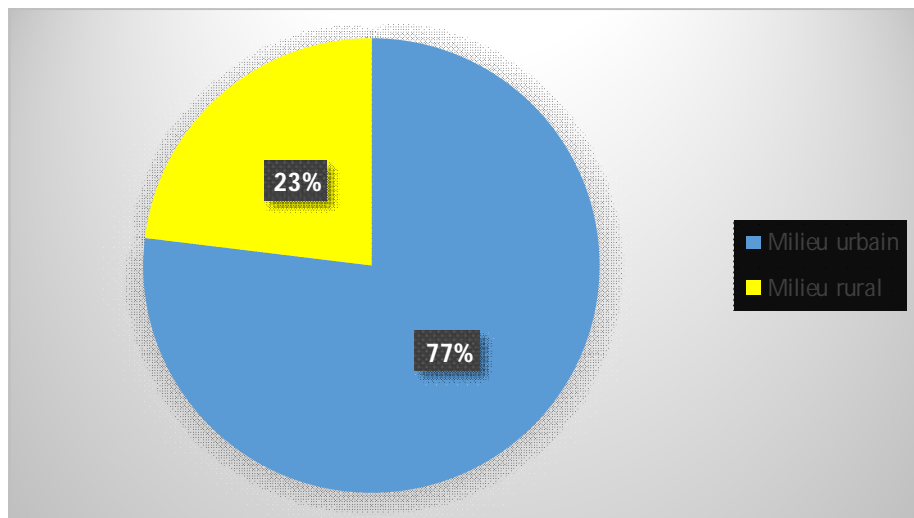


Figure 27: Proportion de lieu d'exercice

3.2- Connaissance des professionnels de santé de la maladie cœliaque

Parmi les 91 personnes questionné, 81 ont reconnu la maladie ce qui est équivalent à 89%. Cependant, 11% (10 personnes), ne la connaissent pas.

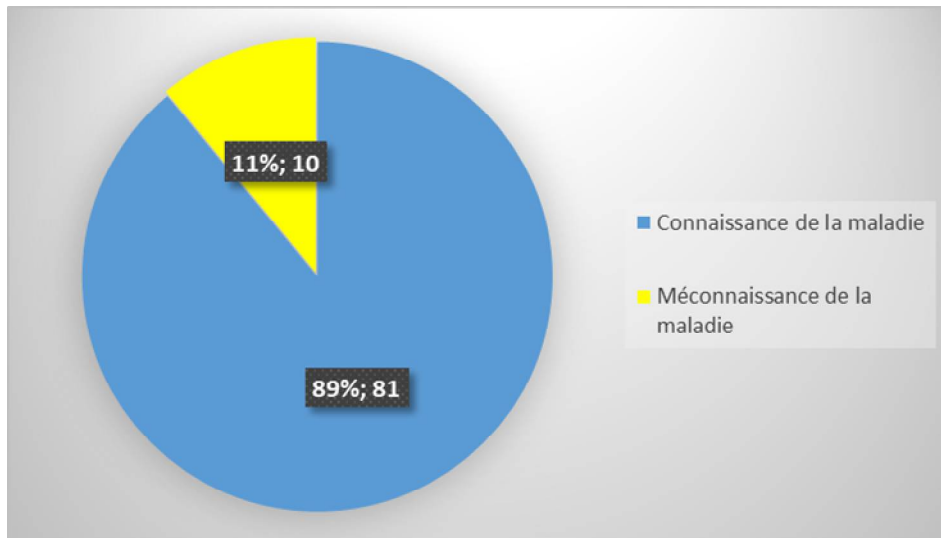


Figure 28: Connaissance de la MC par les professionnels de santé

Une question ouverte pour définir la maladie cœliaque pour ceux qui ont répondu par oui. Les réponses étaient bien définies par certains, comme étant une maladie auto-immune à caractère inflammatoire (catégorie 1), d'autres l'ont tout simplement définie comme une intolérance au gluten ou maladie inflammatoire (catégorie 2), par contre il existe ceux qui la confondent à une allergie au gluten (catégorie 3). Le tableau ci-dessous présente le pourcentage de chaque catégorie. A noter que seulement 74 personnes sur 81 ont répondu à cette question.

Tableau 13 : Pourcentage de chaque catégorie définissant la maladie cœliaque.

Catégorie	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
Effectif	19	48	7
Pourcentage	26%	65%	9%

En ce qui concerne les symptômes de la maladie, 81% (74) estiment les connaître alors que 19% soit 17 personnes l'ignorent.

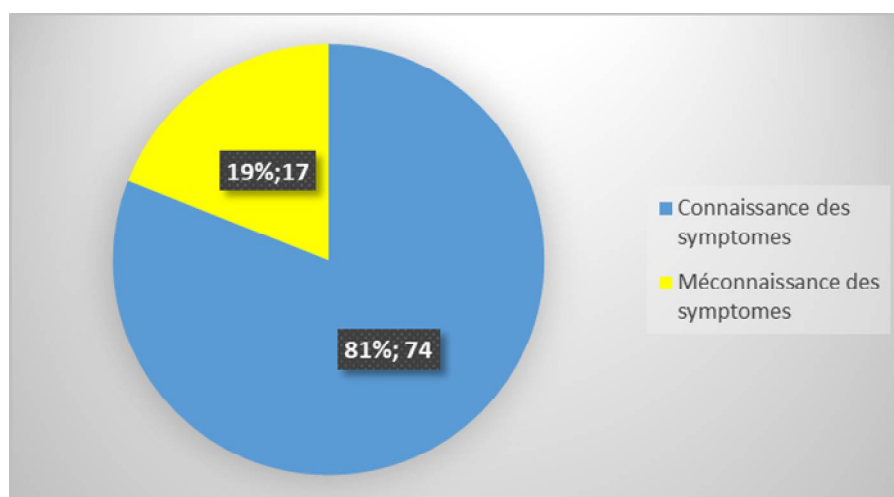


Figure 29: Connaissance des symptômes de la MC par les professionnels de santé.

67 personnes sur 81 ont répondu. Les réponses étaient presque les mêmes. La majorité des réponses se concentre sur les troubles digestifs. Quelques-uns ont mentionné des troubles hématologiques, hypovitaminoses ou bien les troubles de fécondité chez la femme.

Le tableau suivant représente le pourcentage de chaque symptôme défini par ces professionnels de santé :

Tableau 14 : pourcentage des symptômes de la maladie cœliaque défini par les professionnels de santé.

Symptômes	Trouble digestif	Trouble hémato­logique	Hypovitaminose	Trouble de fécondité
Effectif	62	30	40	2
Pourcentage	94%	4.5%	6%	3%

Le seul moyen de traiter la MC et de diminuer ses symptômes est un RSG à vie. La question était : « Le traitement de la MC constitue un Régime Sans gluten (RSG) à vie, le saviez-vous ? ». 87.9% soit 80 personnes ont répondu par oui. Peu de personnes ont répondu par non et constitue un dixième des personnes interrogées, soit 11 personnes.

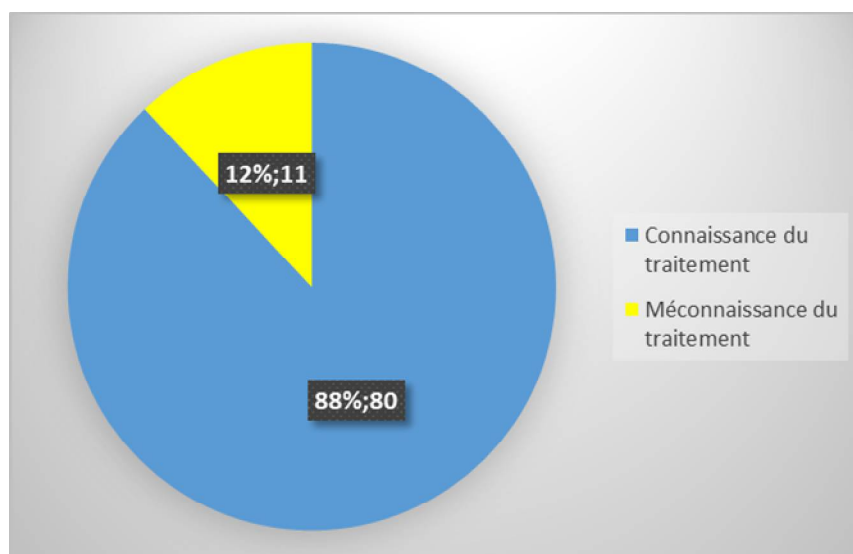


Figure 30: Connaissance du traitement de la MC.

3.3- Population de patients qui se présentent à la pharmacie

Concernant l'estimation de la population des patients cœliaques qui se présentent à la pharmacie, 54% (49) des professionnels de santé ont répondu qu'ils estimaient avoir de patients avec ce type de maladie dans l'officine (Figure 31).

Parmi ces 49 professionnels de santé, le nombre des patients estimés est (figure 32) :

- Nombre de patient inférieur à 5 est majoritaire avec un pourcentage de 79.5%
- Nombre de patient plus 5, ils représentent un cumul de 20,5%.

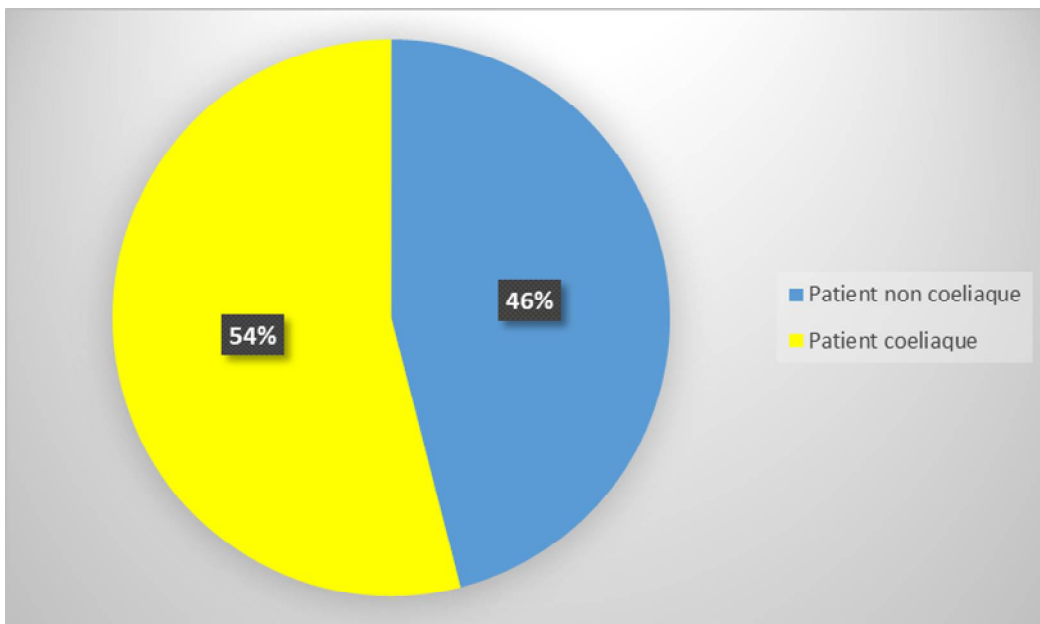


Figure 31: Pourcentage de professionnels de santé ayant des patients cœliaques.

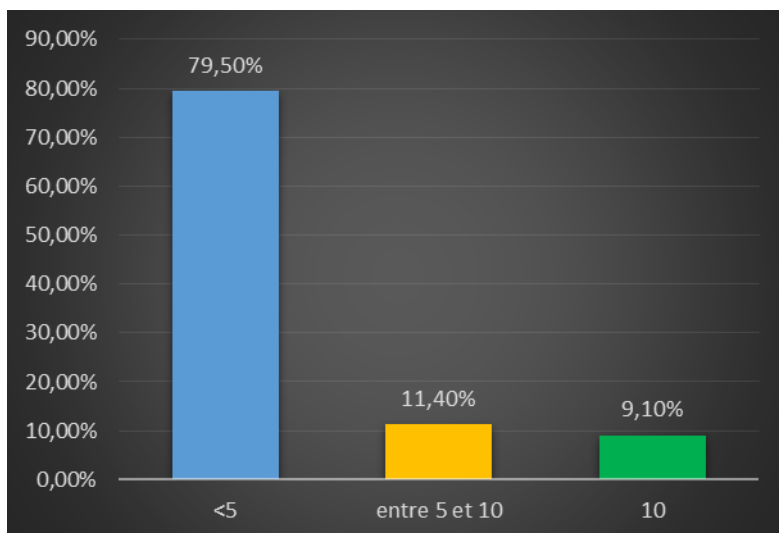


Figure 32: Estimation de la proportion de patients cœliaques au sein des officines.

Selon l'équipe officinale, le sexe féminin est légèrement prédominant avec un pourcentage de 52.2%. Parallèlement, la maladie touchait plus les adultes (73.5%) que les enfants (26.5%).

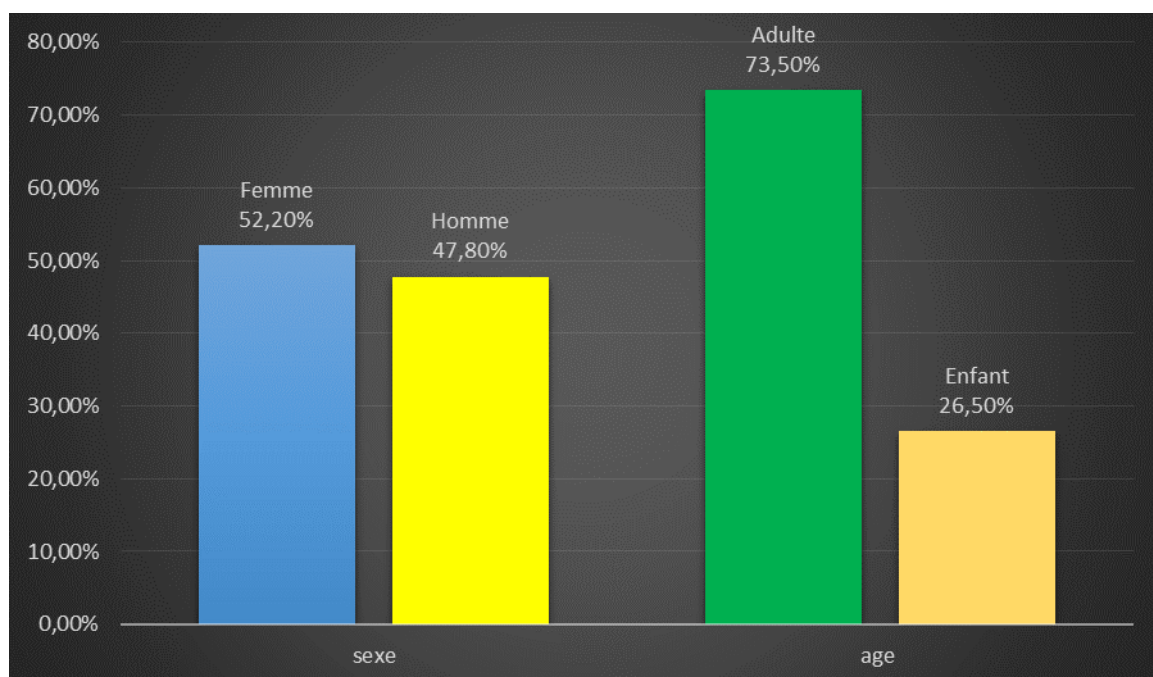


Figure 33: Pourcentage du sexe (Femme/Homme) des patients et leurs âges (Adulte/Enfant)

3.4- Patients cœliaques face au pharmacien

Selon l'enquête, la moitié des personnes interrogées estime que les patients cœliaques se présentent à l'officine pour demander conseils.

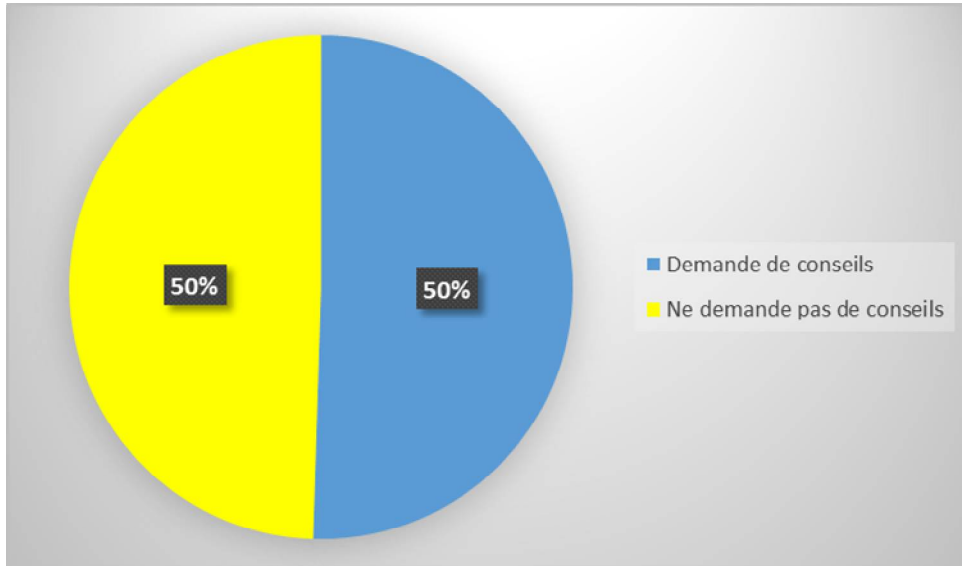


Figure 34: Demande des patients cœliaques de conseils aux personnels de santé.

La fréquence des patients demandant conseil est très variée. En effet, 74% des professionnels de santé sont rarement sollicités, 24% le sont fréquemment alors que seulement 2% le sont très fréquemment.

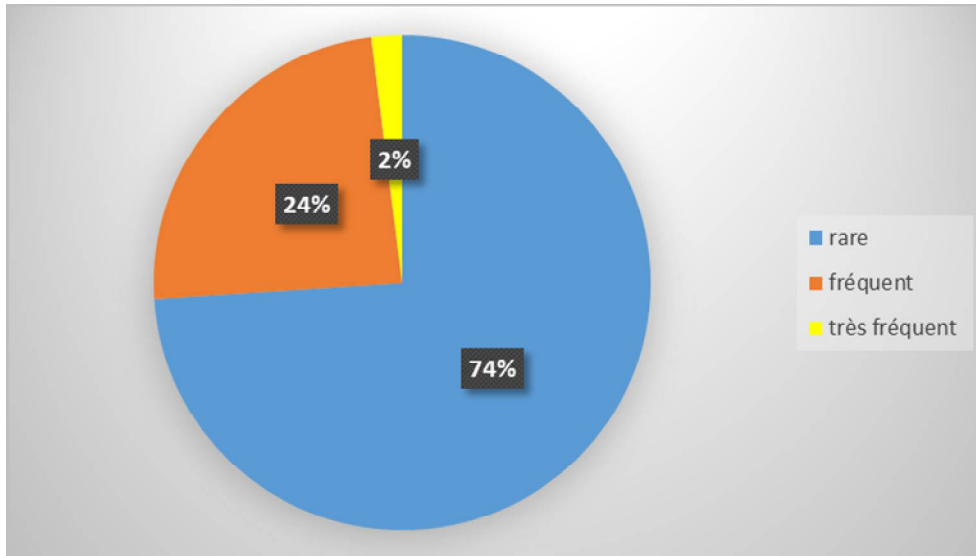


Figure 35: *Fréquence de demande des conseils par les patients cœliaques.*

Une question à choix unique était : « Est-ce que ces patients souffrent des pathologies associées à cette maladie ? »

Un peu plus de 2/3 des professionnels de santé interrogés ignorent ou estiment que leurs patients ne souffrent pas de pathologies associées (Figure 36).

Pour ceux qui confirment connaître des patients avec d'autres pathologies associées, une question ouverte repose sur les pathologies les plus fréquemment rencontrées. On a rassemblé les réponses avec leurs pourcentages dans la figure 37.

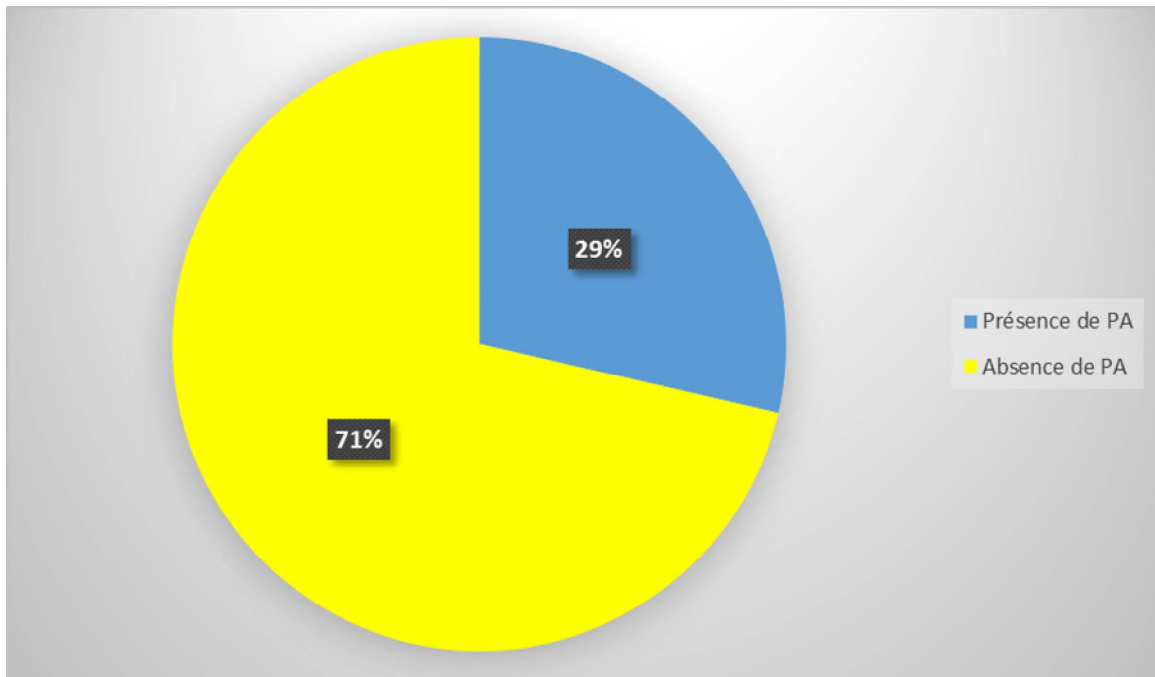


Figure 36: *Présence ou absence de pathologies associées (PA) à la maladie cœliaque.*

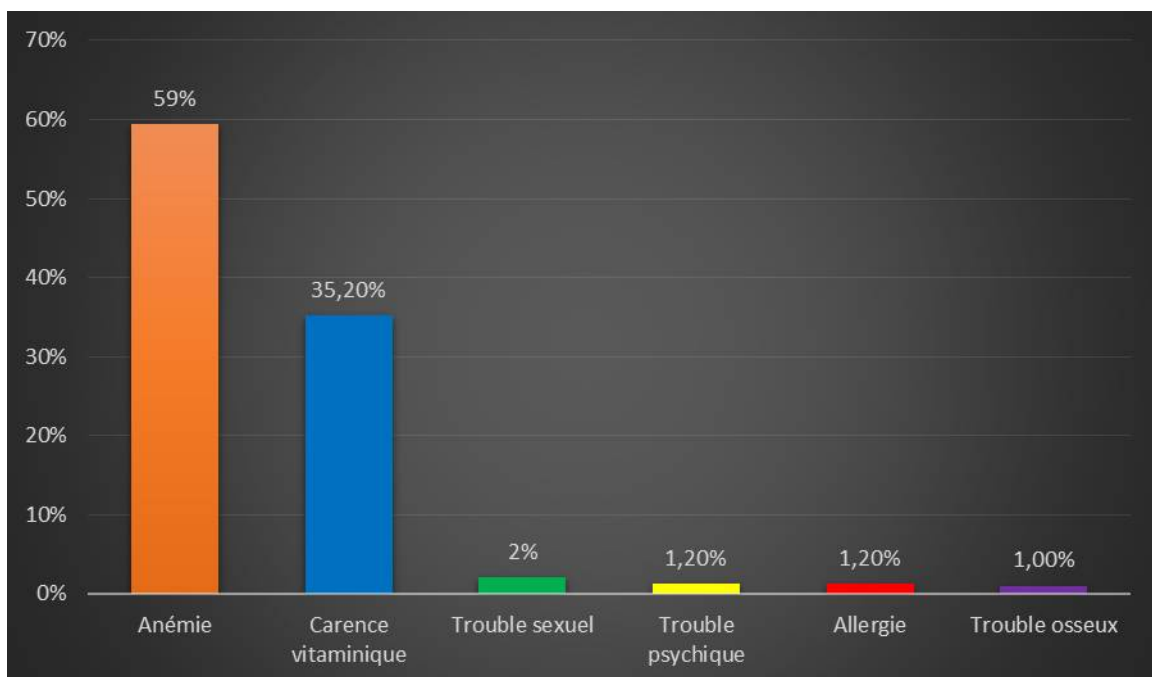


Figure 37: *Les pathologies associées à la maladie cœliaque.*

Une partie du questionnaire porte sur les médicaments. En effet, sachant que les comprimés contiennent souvent du gluten ou trace de gluten, la question a porté sur les formes galéniques en substitution.

Les retours des pharmaciens sont résumés dans l'histogramme ci-après :

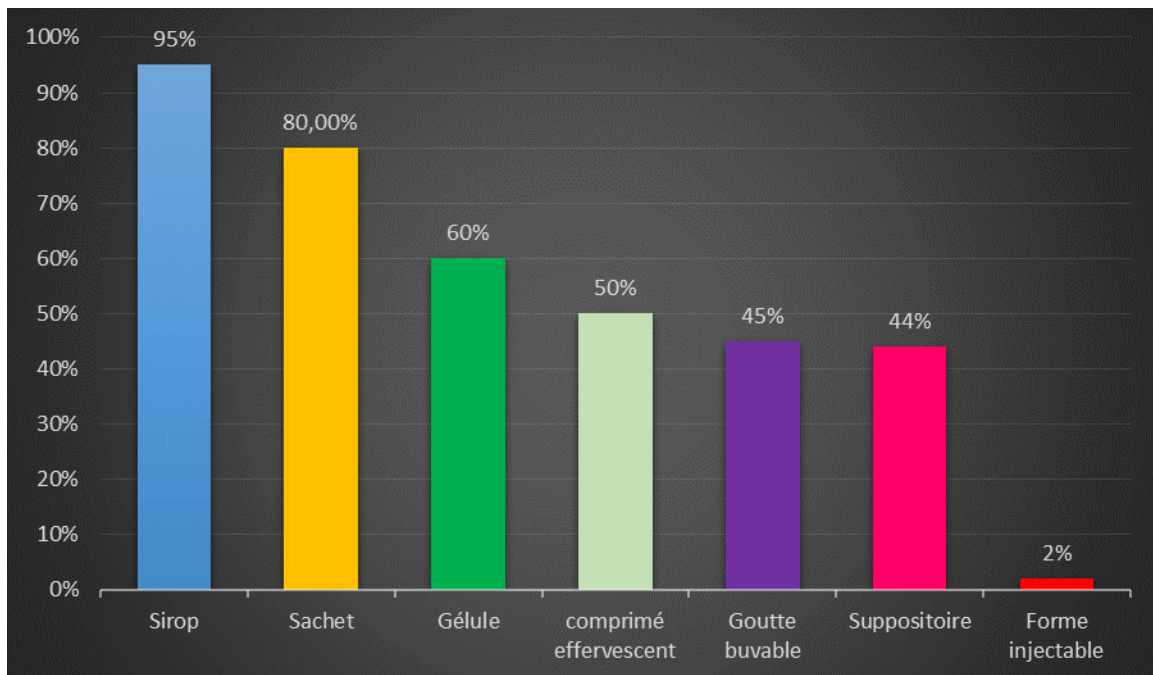


Figure 38: Formes galéniques proposées par les professionnels de santé.

Les sirops et les sachets sont les formes galéniques les plus proposées par les professionnels de santé, respectivement à hauteur de 95% et 80%. Les autres formes par ordre décroissant sont les gélules, les comprimés effervescents, les gouttes buvables, et les suppositoires. Les formes injectables arrivent en dernier avec 2%.

L'orientation des patients est très importante. Pour cela nous avons demandé aux personnels de santé s'ils ont déjà orienté un patient présentant les signes de la MC à un gastro-entérologue. Le 1/3 des réponses était oui alors que le 2/3 restant a répondu par non.

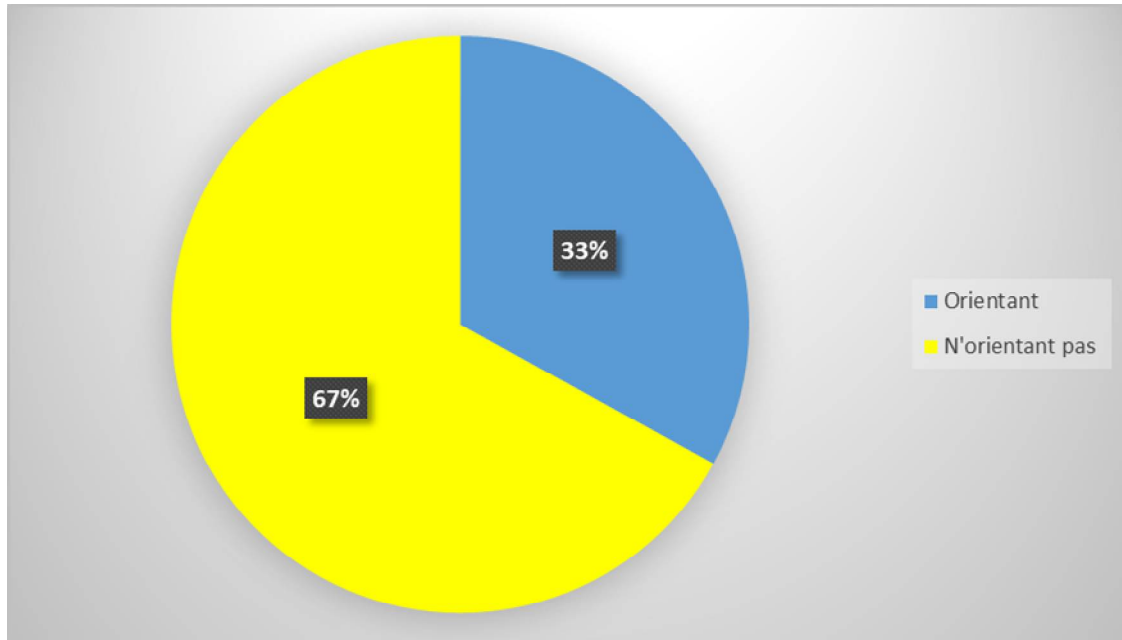


Figure 39: Pourcentage des professionnels de santé orientant un patient à un gastro-entérologue.

Le suivi du régime sans gluten est sans doute contraignant. On a demandé aux professionnels à propos de l'adhérence au régime par leurs patients. Les résultats dans cette enquête ont montré que 15.4% (14) des professionnels de santé estiment que leurs patients le respectent à 100% or 84.6% (77) jugent qu'ils ne sont pas très impliqués.

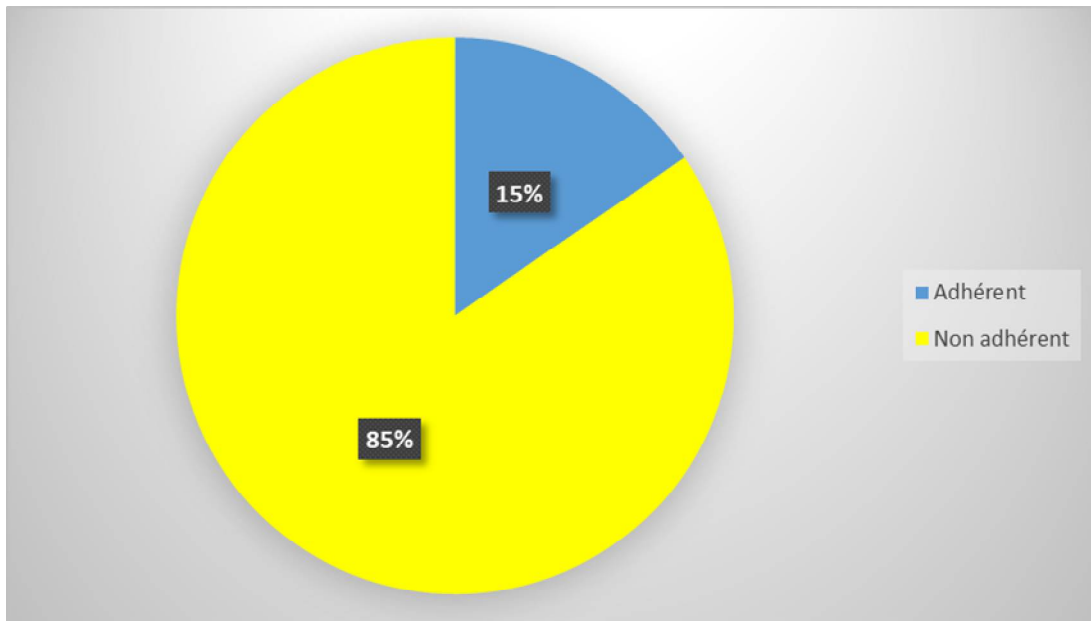


Figure 40: Pourcentage d'adhérence au régime sans gluten à 100%.

Pour la catégorie non impliquée, la ou les raisons de leur non-implication ont été soulevées.

54 réponses ont pu être collectées, elles sont résumées sur le tableau suivant :

- La tentation par d'autres produit plus délicieux vu que le goût n'est pas très agréable (raison 1) ;
- Lors des occasions et évènements spéciaux comme les anniversaires, les fêtes de mariage, etc., le gluten est quasiment présent dans tous les mets (raison 2);
- Raison économique : les produits sans gluten sont très onéreux (raison 3);
- Les produits sans gluten sont moins présents dans les grandes surfaces ou les pharmacies notamment en milieu rural (raison 4);
- Régime sans gluten à suivre, surtout à vie, nécessite un effort supplémentaire et continu dans la préparation des repas, et la non contamination des ustensiles de cuisine (raison 5);
- Absence du signe ou mention « sans gluten » alors que la majorité des produits en contient (raison 6).

Tableau 15 : Pourcentage de raisons avancées par les patients.

Raison (R)	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Effectif	13	10	9	6	19	3
Pourcentage	24%	18.5%	16.6%	11%	35%	5.5%

3.5- Produits sans gluten et pharmacie

La problématique posée est de savoir si les pharmacies répondent au besoin de ces patients de la MC en leur donnant un accès facile et aisé aux différents produits sans gluten.

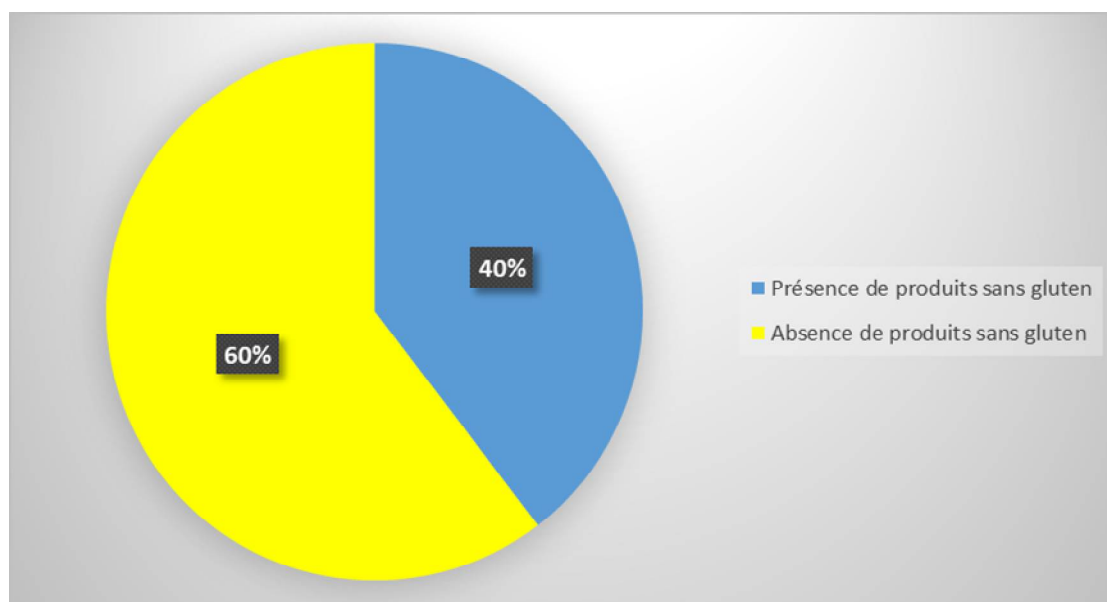


Figure 41: Pourcentage de disposition des produits sans gluten en officine.

Dans 60.4% (55) des cas, les pharmacies ne disposent pas de produits sans gluten. Nous rappelons que les participants avaient la possibilité de répondre à cette question de façon ouverte. A noter que 39 personnes parmi les 55 ont répondu à la question.

La raison la plus évoquée est l'absence de demande auprès de ces produits ou bien une faible demande pour pouvoir passer des commandes à des produits très chers (raison 1).

La disponibilité des produits sans gluten dépend de la localisation de la pharmacie. En effet, 3 personnes travaillant dans le milieu rural estiment que leurs patients ne s'intéressent pas à ce type de produits et même certains d'entre eux ne les connaissent pas. Par ailleurs, une personne exerçante dans une petite ville avance les mêmes raisons en soulignant le faible pouvoir d'achat malgré le besoin en la matière (raison 2).

Une dernière raison est la présence de ces produits dans les grandes surfaces (raison 3).

Le tableau suivant représente le pourcentage de ces raisons :

Tableau 16 : Pourcentage des raisons avancées par les professionnels de santé.

Raison (R)	R1	R2	R3
Effectif	25	4	7
Pourcentage	64%	10%	18%

Comme souligné auparavant, peu d'officines proposent des produits sans gluten. En effet, l'enquête a révélé que seulement 39.6% disposent de produits sans gluten.

Dans le cas d'un oui, une question à choix multiple est posée et concerne les produits les plus achetés dans leurs officines. Les produits primordiaux arrivent en tête : la farine (70.3%) et les pâtes (40.5%). Les produits de type chips arrivent en dernier (8.1%).

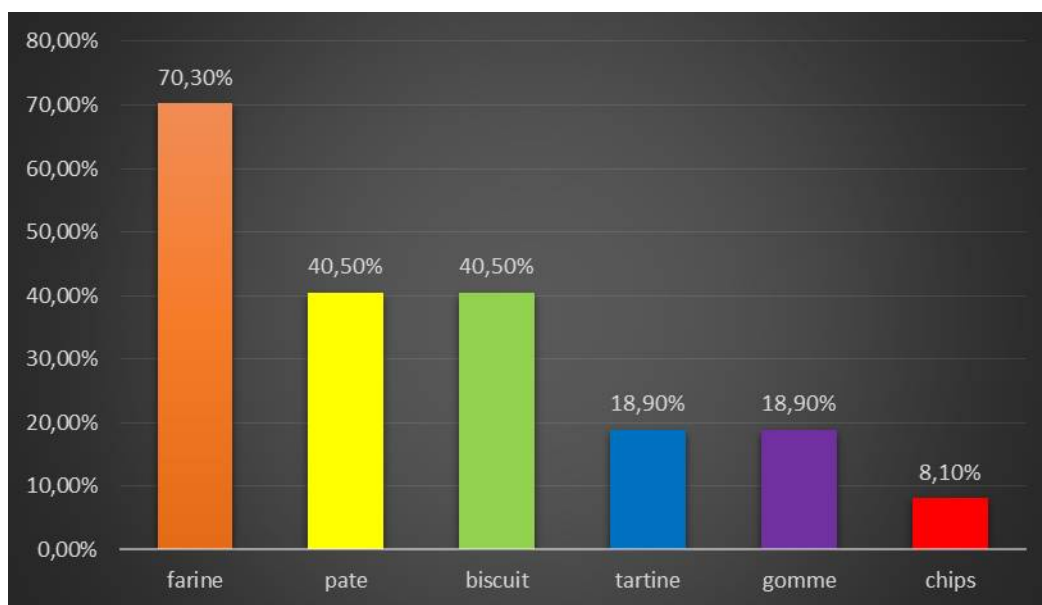


Figure 42: Types de produits les plus achetés dans les officines.

Une autre question mais cette fois-ci à choix unique est posé sur le montant d'achat des produits sans gluten par mois. 55.3% des officines estiment que les produits achetés sont d'une valeur inférieure à 500 Dhs. 37% une valeur d'achat entre 500 et 1500 Dhs alors que 8% est supérieurs à 1500 Dhs.

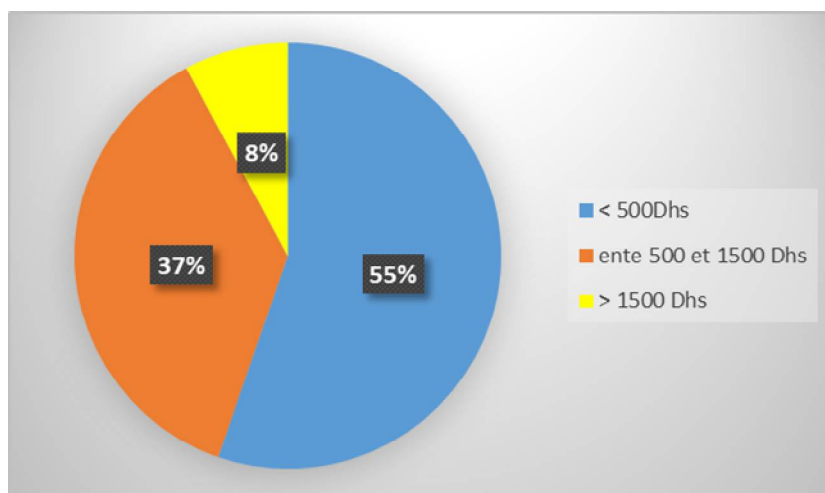


Figure 43: Montant des achats des produits sans gluten par mois.

Une question à choix multiples concernant le frein principal de l'achat de ces produits sans gluten.

Les résultats de cette question montrent que 82.4% des participants estiment que c'est le coût, et 49% que c'est la disponibilité des produits. Le goût et autres facteurs arrivent en dernier.

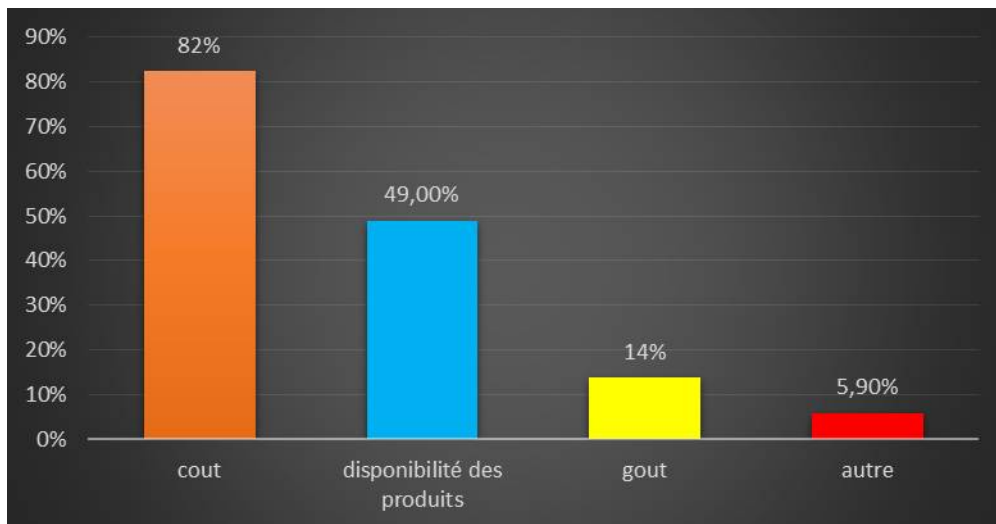


Figure 44: Frein principal de l'achat des produits sans gluten.

Le questionnaire se termine par deux questions, une visant le personnel de santé, et l'autre visant leurs clients. Il s'agit des auto-tests au gluten. Les personnels de santé ainsi que leurs patients ignorent l'existence de ces auto-tests, respectivement à hauteur de 89% et 96% :

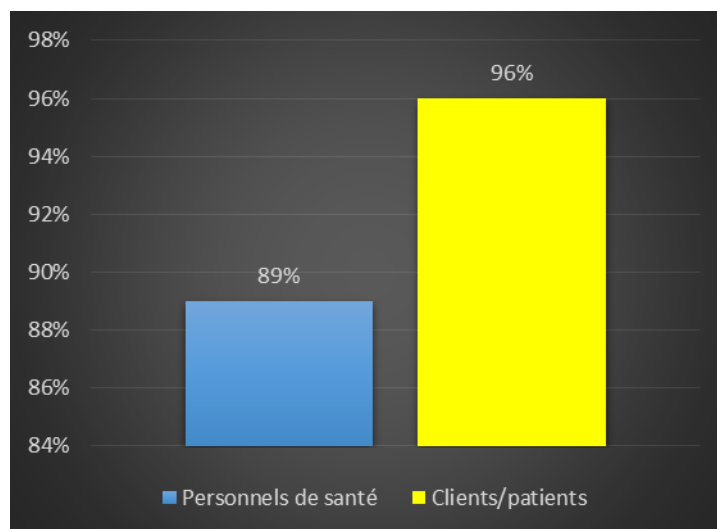


Figure 45: Auto-tests sans gluten.

4. DISCUSSION

Cette étude a été réalisée dans le cadre de l'évaluation des connaissances des pharmaciens d'officines sur la maladie cœliaque. Cette maladie qui a pris dernièrement de l'importance vue l'augmentation du nombre de cas mais également par son impact négative sur la santé physique et psychique des patients atteints.

Les pharmaciens exerçant dans le milieu urbain sont plus nombreux que ceux exerçant dans le milieu rural. Cela peut s'expliquer par une densité urbaine très élevée créant ainsi un grand nombre des pharmacies dans les villes.

D'après cette enquête, la plupart des personnels de santé connaissent la MC mais cette connaissance reste très superficielle. Certains la confondent avec une allergie au gluten. Peu de praticiens ou personnel de santé ont pu donner les mots clés de sa définition qui sont principalement les suivantes : maladie auto-immune, inflammation, destruction des villosités.

Idem pour la présentation clinique de la MC. Les symptômes sont divers et se manifestent différemment d'une personne à une autre. Ils se caractérisent généralement par des manifestations digestives (diarrhées, le ballonnement, les crampes, la constipation, les nausées et les maux de tête etc.). Cette maladie peut avoir également d'autres troubles non digestifs notamment des carences vitaminiques (Fer, Vit D, vit K...), des troubles osseux (ostéoporose), des troubles dermatologiques (dermatite herpétiforme), des troubles hématologiques (anémie, trouble de coagulation) etc. Cependant les réponses ont été concentrées surtout sur les troubles digestifs et d'anémie.

Cette lacune d'informations peut s'expliquer par la négligence de cette maladie au niveau des études universitaires mais aussi le manque de sensibilisation à l'échelle du grand public

A ce jour, le régime sans gluten est le seul traitement de la MC. La majorité des réponses (88%) des officines le confirmaient. Cependant 12% l'ignoraient. Comme déjà mentionné, ceci est dû à un manque de communication sur cette maladie méconnue.

Concernant l'estimation de la population des patients cœliaques qui se présentent à la pharmacie, 54% des professionnels de santé ont répondu qu'ils estiment avoir de patients avec ce type de maladie dans l'officine. Le nombre de patient inférieur à 5 est majoritaire avec un pourcentage de 79.5%. 11% estime avoir entre 5 à 10 patients alors que 9% estime avoir plus que de 10 patients cœliaques. Les deux derniers semblent exagérés, en confrontation aux chiffres de 1% à 2% de la population marocaine (37 817 164 population actuelle) qui sont atteints de la MC. En effet, si on divise le nombre des patients marocains atteints de la MC par le nombre des pharmacies (estimé +10 000), chaque pharmacie ne dépassera pas 3 patients.

Selon les réponses des équipes officinales, les patients atteints de cette maladie sont plus des femmes (52.2%) que des hommes (47.8%) et plus d'adultes (73.5%) que des enfants (26.5%). Ceci corrobore avec d'autres études qui confirment en effet que les femmes sont sensiblement plus touchées que les hommes. Idem, pour les adultes, qui sont au cours de leur vie, soit diagnostiqués tardivement, soit due au déclenchement soudain de cette maladie suite à des facteurs environnementaux, alimentaires et/ou de stress.

Selon l'enquête, la moitié des personnes qui se présentent à l'officine ne demandent pas de conseils à leurs pharmaciens, en particulier lorsqu'il s'agit de la maladie cœliaque. Néanmoins, la fréquence des demandes de conseil varie d'une personne à une autre. 74% des professionnels de santé sont rarement sollicités pour conseils, 24% sont fréquemment sollicités et seulement 2% sont très fréquemment sollicités. On peut expliquer ces chiffres par le fait que les patients ne donnent pas une grande importance à cette maladie ou bien ils ne se rendent pas compte de sa dangerosité. Une autre raison d'explication est l'absence des pharmaciens dans les officines.

En effet dans les pharmacies au Maroc, on retrouve souvent des préparateurs en pharmacie, des étudiants en stage, ou bien des responsables mais qui ne sont pas pharmaciens. Ceci décourage les clients à demander conseils vu que ces personnes n'ont pas assez d'expériences comme les cas des étudiants en pharmacie ou carrément n'ont aucune connaissance pour ce qui est des responsables de sites qu'ils n'ont pas rejoint la faculté de pharmacie ou n'ont aucune formation dans ce domaine.

Par ailleurs, une étude publiée sous le nom de « Fréquence de prise de conseils auprès du pharmacien en France en 2013 » par Statista Research Department, le 22 janv. 2014, où 1003 personnes ont été interrogées, démontre que 51% des personnes interrogées demandent fréquemment conseils, 10% très fréquemment, 33% rarement et seulement 6% ne demande jamais de conseils.

La figure suivante est une comparaison entre les pourcentages de demande de conseils au Maroc et en France :

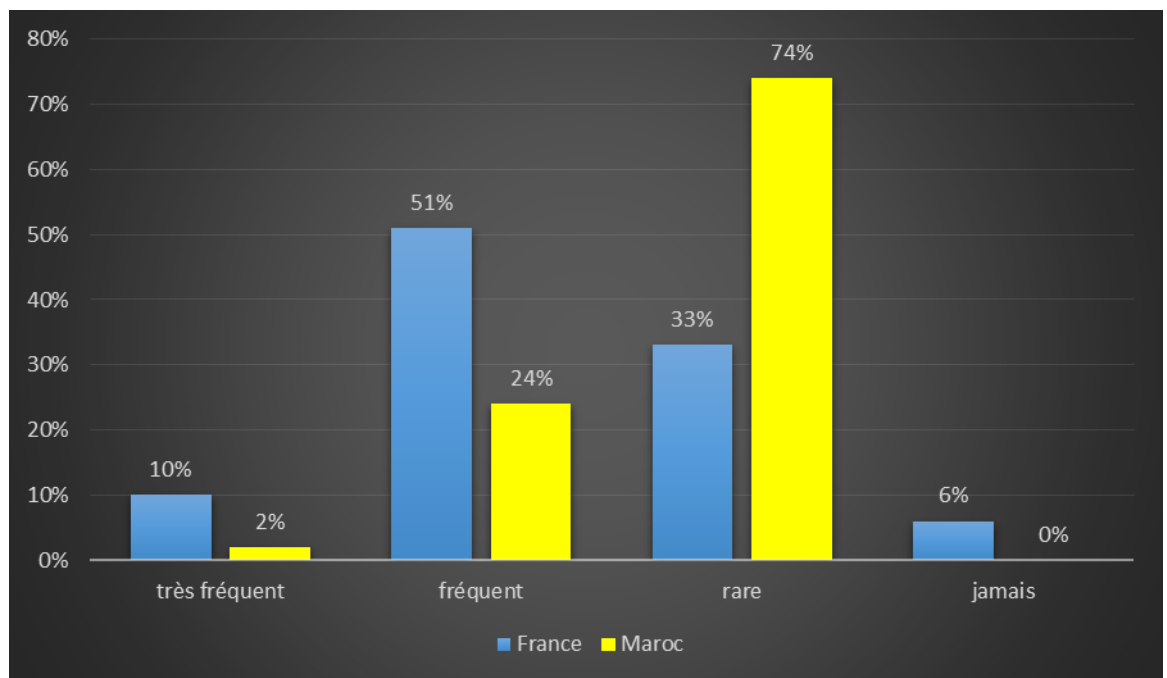


Figure 46: Demande de conseils aux pharmaciens au Maroc et en France.

En ce qui concerne la connaissance des pathologies associées à la MC. Un peu plus de 2/3 des professionnels de santé interrogés ignorent ou estiment que leurs patients n'en souffrent pas. Pour ceux qui confirment connaître des patients avec d'autres pathologies associées, ces dernières restent très limitées (anémie 59%, carence vitaminique 35% et <2% pour les autres troubles) par rapport aux vastes pathologies (trouble hépatique, diabète type 1, thyroïdite auto-immune, syndrome de Turner, colite microscopique etc.) que les patients pourront développer. Ceci corrobore avec une étude réalisée sur 925 personnes (adultes et enfants), voici les résultats trouvés sur le tableau suivant :

Tableau 17 : Pathologies fréquent et moins fréquent de la maladie cœliaque.
 (Source : Clinical manifestations of celiac disease, written by Jacques Cosnes, Isabelle Nion-Larmurier).

Signe fréquent	Manifestations moins fréquentes
Diarrhée	Fractures, ostéoporose, ostéomalacie
Vomissement	Aphthose buccale, glossite
Douleurs abdominales	Carence en Vitamine K
Météorisme, ballonnement	Hypoplasie de l'émail dentaire
Amaigrissement malgré hyperphagie	Hyposplénisme (thrombocytose, corps de Howel-Jolly)
Retard de croissance (enfant)	Œdèmes des membres inférieurs, ascite
Anémie ferriprive, hypoferritinémie	Arthralgies, arthropathies
Anémie macrocytaire, macrocytose	Puberté tardive, ménopause précoce, aménorrhée, infertilité, fausses couches
Asthénie	Neuropathie périphériques, ataxie, épilepsie
Stéatorrhée	Anxiété, dépression, troubles du comportement
Hypertransaminasémie	Kératose folliculaire, hippocratisme digital, alopecie

La bonne orientation et la prise en charge précoce des patients de la MC permettent de réduire les symptômes de la maladie et d'éviter toutes complications indésirables. Dans la question où on a demandé aux professionnels de santé s'ils avaient déjà orienté un patient présentant les symptômes de la MC chez un gastro-entérologue. Le 1/3 qui ont répondu par oui, semble ne pas avoir compris la question. En effet, lorsqu'un patient se présente avec des symptômes de la MC, il est orienté vers un gastro-entérologue mais avec un diagnostic différent que la MC parce que les symptômes de cette dernière ressemblent à plusieurs d'autres entéropathies et la plupart n'y pense pas.

Le régime sans gluten est très contraignant et l'adhésion est encore plus difficile. Ceci est confirmé dans cette enquête et dans d'autres enquêtes réalisées en d'autres pays.

Les raisons avancées sont les suivantes : le goût désagréable des produits sans gluten, la tentation par d'autres produits plus délicieux, la présence de gluten dans quasiment tous les produits lors des événements spéciaux, un RSG à vie nécessite un effort supplémentaire dans

la préparation de l'alimentation mais également dans les mesures de sécurité sanitaire pour éviter toute contamination et aussi par l'absence de la mention « sans gluten » dans les produits.

En revanche, dans les pays développés, certaines contraintes vécues par les malades cœliaques au Maroc sont absentes : La disponibilité et la diversité des produits sans gluten, le remboursement de certains produits comme farine, pâte et autres à hauteur de 60%, la présence des restaurants spécialisés sans gluten ainsi qu'une présence plus forte des associations de sans gluten (par exemple, l'AFDIAG crée en France depuis 1989), sur les scènes médiatiques, politiques et médicales.

L'AFDIAG par exemple organise des événements (atelier cuisine, randonnée, balade, goûter partager) et propose des stages d'éducation nutritionnelle touchant toutes les tranches d'âges (enfants, jeunes, adultes). Annuellement, elle organise des colloques médicaux destinés aux malades cœliaques, leurs familles et également aux professionnels de santé. Elle propose aussi des formations en écoles d'ingénieurs en agroalimentaire ou dans les facultés de pharmacie, les écoles d'infirmières ainsi que pour les industriels de la filière agroalimentaire. Son but est ainsi d'accompagner les intolérants au gluten dans leur vie quotidienne. Malheureusement, le Maroc manque de ses initiations.

D'après cette enquête, 60.4% des pharmacies ne disposent pas de produits sans gluten. Les raisons économiques dominent dans leurs réponses. En effet la demande est très faible et les produits sont très onéreux surtout au Maroc parce qu'ils sont tous importés. Le tableau suivant est une comparaison de prix de quelques produits au Maroc et en France :

Tableau 17 : Prix de certains produits sans gluten au Maroc et en France.

Produits	Prix (Dhs)	
	Maroc	France
Farine mix (1Kg)	50-78	30-45
Biscuits (sucré, salé)	30-120	15-60
Chips	45-90	20-50
Bonbon	45-60	20-45
Chocolat	25-55	10-90
Quinoa (1kg)	70-160	40-60

La localisation de la pharmacie joue aussi un rôle dans l'approvisionnement des pharmaciens par les produits sans gluten. Les patients présents dans les petites villes, les villages ou bien dans les quartiers populaires sont plus intéressés par des médicaments qui sont considérés comme de première nécessité (des anti-inflammatoires, des antidiabétiques, etc.) que par des produits complémentaires. Leur faible pouvoir d'achat ne leur permet pas de se permettre ce genre de confort.

Au Maroc, en plus de la présence des grandes surfaces et des magasins spéciaux diététiques qui proposent produits sans gluten avec une grande diversité, il existe également des coopératives qui visent cette tranche de patients cœliaques en leur offrant des produits traditionnels sans gluten comme le couscous et les farines mix pour les gâteaux et les pâtisseries.

En ce qui concerne la minorité des pharmaciens disposant des produits sans gluten. Les produits les plus achetés sont considérés comme primordiaux et sont la farine (70.3%) et les pâtes (40.5%). Les produits de type biscuits, gommés, chips et tartines leur pourcentage

d'achat varie entre 8% à 19%. D'après cette étude, 55% des pharmaciens estiment que ces achats ne dépassent pas les 500 Dhs par mois. Ceci constitue quand même un budget élevé et tous les ménages au Maroc ne peuvent pas se le permettre. En effet, selon le rapport national, au titre de l'année 2019, intitulé « Population et développement au Maroc », le Haut-Commissariat au Plan (HCP) dévoile que les ménages marocains consacrent en moyenne une somme annuelle de 1394 Dhs pour leurs dépenses médicales.

Le frein d'achat des produits sans gluten après le coût est la disponibilité des produits. La présentation de ces produits varie selon la ville et le quartier. Les grandes villes disposent d'une grande diversité de choix d'un même produit à l'inverse des petites villes où le choix reste très limité.

Lorsqu'il s'agit du goût, certes ça diffère de l'accoutume mais avec le temps la plupart s'y habitue. Seulement une minorité, 13% le considère comme un frein à l'achat.

Les pharmaciens peuvent avoir des tests rapides comme aide au diagnostic. Pour le moment, deux tests au gluten sont disponibles sur le marché en France. Ils sont vendus dans les pharmacies ou en ligne. Les prix de ces tests sont abordables, le Test Exacto est à 14.40€ et l'auto-test gluten est à 19.95€ Ils sont faciles à utiliser et fiable jusqu'à 98.8%. Les personnels de santé ainsi que leurs patients ignorent l'existence de ces auto-tests, non seulement parce qu'ils ne sont pas commercialisés au Maroc mais aussi par le manque de sensibilisation des personnels de santé et des malades cœliaques.

En conclusion, cette enquête auprès des pharmaciens d'officine sur l'accompagnement des patients cœliaques a pu démontrer qu'ils ont les connaissances nécessaires pour prodiguer les meilleurs conseils. Toutefois, leur maîtrise des spécificités de la maladie reste moyenne. En termes de produits et d'outils de diagnostic, les moyens demeurent faibles ne permettent pas de satisfaire au mieux les besoins de ces patients. Ceci est dû à plusieurs contraintes économiques (cherté et rareté des produits), démographiques (population souvent adulte et donc désintéressée) et sociales (manque de communication et de sensibilisation).

Par ailleurs, les équipes officinales veillent à ce que les patients de la MC aient un accompagnement personnalisé selon le besoin de chacun. L'orientation, la dispensation et le conseil des patients cœliaques font partie de leur priorité.

Et finalement, pour une prise en charge complète de cette maladie, une collaboration doit être faite entre les médecins spécialistes de la MC, les diététiciens, les pharmaciens et les associations.



Conclusion

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune touchant 1% de la population. Elle se déclenche à n'importe quel moment de la vie.

Les symptômes de la maladie sont divers : diarrhée, troubles gastriques, perte de poids, fatigues, atteinte ostéo-articulaire, atteinte neurologique etc. Cette diversité rend le diagnostic de la maladie difficile, c'est pourquoi seule une minorité est diagnostiquée.

L'instauration d'un régime sans gluten est le seul traitement de cette entéropathie. Malgré la contrainte de son adhérence par les patients, il permet une amélioration significative des symptômes et prévient les complications graves jouant parfois sur le pronostic vital. Plusieurs recherches sont en cours de développement afin de mettre en évidence des traitements efficace contre cette maladie. Les résultats sont encourageants et certainement dans quelques années de nouvelles molécules arriveront sur le marché pharmaceutique.

Les principaux rôles du pharmacien d'officine sont d'orienter les intolérants au gluten à des associations ainsi de les encourager à suivre le régime sans gluten. Il contribue à l'éducation des malades et les convaincre de l'utilité du régime.

L'enquête réalisée avait pour but d'évaluer les connaissances des pharmaciens, de statuer sur les populations atteintes qui se présentent à l'officine et le degré d'implication des pharmaciens d'officine dans la gestion de la maladie cœliaque au Maroc.

La première partie concerne le lieu d'exercice et les connaissances des professionnels de santé sur la MC : définir la maladie, ses symptômes, etc.

La deuxième partie vise les patients cœliaques qui se présentent à la pharmacie : sexe, âge, proportion.

Une troisième partie porte sur l'interaction entre le patient et les professionnels de santé : demande de conseils, formes galéniques à conseiller, etc.

Une dernière partie s'intéresse sur les produits sans gluten dans la pharmacie : présence ou non de ces produits, les raisons avancées en cas d'absence, les produits les plus achetés, etc.

Les résultats obtenus sur la population étudiée sont satisfaisants. Ceci est dû à leurs connaissances de la maladie et leur bienveillance étroite vis-à-vis des patients cœliaques.

Malgré les contraintes rencontrées, lors de l'accompagnement de ces malades, en termes d'outils de diagnostic et des produits sans gluten pour des raisons citées auparavant. Les pharmaciens assurent que ces patients cœliaques sont prioritairement pris en charge en matière d'approvisionnement, de dispensation et de conseils.



RESUMES

RESUME

Titre : MALADIE COEALIQUE : DIAGNOSTIC ET TRAITEMENTS

Auteur : El Badmoussi Samahe

Mots clés : maladie cœliaque, intolérance au gluten, maladie auto-immune, régime sans gluten, prise en charge par les pharmaciens.

Depuis quelques années, la maladie cœliaque est devenue de plus en plus diagnostiquée non seulement chez l'enfant mais chez l'adulte aussi. Il s'agit d'une maladie auto-immune induite par l'ingestion de gluten qui se trouve dans le blé, l'orge et le seigle chez les personnes prédisposées génétiquement. Les différentes formes de cette maladie rendent son diagnostic difficile et devenue alors un problème de santé public. Des études réalisées récemment ont permis de comprendre les mécanismes de cette intolérance au gluten. Les complications de cette entéropathie sont rares mais potentiellement mortel. Le régime sans gluten reste le seul moyen permettant une guérison totale, or son observance est très difficile. Pour pallier à ce phénomène, d'autres stratégies thérapeutiques sont en cours d'études. Le pharmacien joue un rôle essentiel dans l'accompagnement du patient, que ça soit au niveau de son adhérence au régime alimentaire mais aussi au niveau de l'adaptation des différents traitements. Cette thèse rassemble les derniers donnés physiopathologiques ainsi les différentes alternatives thérapeutiques en cours d'évaluation.

ABSTRACT

Title : Celiac disease : diagnosis and treatment.

Author : El Badmoussi Samahe

Keywords : celiac disease, gluten intolerance, autoimmune disease, gluten-free diet, take charge by pharmacists.

In recent years, celiac disease has become increasingly diagnosed not only in children but also in adults. It is an autoimmune disease induced by the ingestion of gluten found in wheat, barley and rye in genetically predisposed people. The different forms of this disease make it difficult to diagnose and thus become a public health problem. Recent studies have made it possible to understand the mechanisms of this gluten intolerance. The complications of this enteropathy are rare but potentially fatal. The gluten-free diet is the only way to achieve a complete cure, but compliance is very difficult. To overcome this, other therapeutic strategies are being studied. The pharmacist plays an essential role in the accompaniment of the patient, whether it is at the level of his adherence to the diet but also at the level of the adaptation of the various treatments. This thesis brings together the latest pathophysiological data as well as the different therapeutic alternatives currently being evaluated.

ملخص

عنوان الرسالة : مرض الزلاقي.. : التشخيص والعلاج

المؤلف : البضموسى سماح

الكلمات المفتاحية: مرض الزلاقي.. , عدم تحمل الغلوتين , أمراض المناعة الذاتية , نظا غذائي.. خال من الغلوتين , تولى المسؤولية من قبل الصيدلى

في.. السنوات الأخيرة، أصبح تشخيص مرض الزلاقي.. على نحو مزايد ليس فقط عند الأطفال ولكن أيضا عند البالغين . وهو مرض المناعة الذاتية الناجمة عن ابتلاع الغلوتين الى.. توجيى.. القمح والشعير والجاودار عند اشخاص لديهم استعداد وراثى.. الأشكال المختلفة لهذا المرض تجعل تشخيصه صعبا مما جعله مشكلة صحية عامة .وقد ساعدت الدراسات الحديثة على فهم آليات هذه الحساسية للغلوتين . مضاعفات هذا الاعتلال المعوي نادرة ولكنها قد تكون قاتلة . لا يزال النظام الغذائى.. الخالى من الغلوتين هو الطريقة الوحيدة لتحقيق الشفاء التام ، ولكن تطبيقه صعب للغاية .للتغلب على هذه الظاهرة ، تتم دراسة اسراتيجيات علاجية أخرى . يلعب الصيدلى دورا أساسى.. دعم المريض ، سواء من حيث الرامه بالنظام الغذائى.. ولكن أيضا من حيث تكييف العلاجات المختلفة .تجمع هذه الأطروحة أحدث البيانات الفسيولوجية المرضية بالإضافة إلى البدائل العلاجية المختلفلى.. يتم تقييمها.



Annexe

La place de la pharmacie d'officine dans la gestion de la maladie coéliquaue

Le but de cet étude est de connaître est-ce que les pharmaciens sont conscients des différentes difficultés que les malades coéliquaues subissent ainsi leur rôle en tant que personnels de santé à soutenir et prendre en charge ces patients que ça soit au niveau conseil, orientation, dispensation mais aussi l'approvisionnement des produits sans gluten.

Ce formulaire est destiné aux pharmaciens exerçant leur métier au Maroc.

*** Required**

1. Où exercez-vous votre métier ? *

Mark only one oval.

Milieu rural

Milieu urbain

2. Est-ce que vous connaissez la maladie coéliquaue (MC) ? *

Mark only one oval.

Oui

Non

3. Si oui, que connaissez-vous de cette maladie ?

4. Est-ce que vous connaissez les symptômes de la MC ? *

Mark only one oval.

Oui

Non

5. Si oui, quels sont ces symptômes ?

6. Le traitement de la MC constitue un Régime sans gluten (RSG) à vie, le saviez-vous ? *

Mark only one oval.

Oui

Non

7. Existe-t-il parmi vos patients certains qui souffrent de la MC ? *

Mark only one oval.

Oui

Non

8. Si oui, vous les estimez à combien ?

Mark only one oval.

- <5
 Entre 5 et 10
 >10

9. La majorité de vos patients atteints de la maladie sont de quel sexe ?

Mark only one oval.

- Femme
 Homme

10. Idem, sont-ils majoritairement adulte ou enfant ?

Mark only one oval.

- Adulte
 Enfant

11. Est-ce que les patients coeliaques se présentent à l'officine pour demander conseil ? *

Mark only one oval.

- Oui
 Non

12. Si oui, à quelle fréquence ?

Mark only one oval.

- Très fréquent
 Fréquent
 Rare

13. Est-ce que ces patients souffrent des pathologies associées à cette maladie ? *

Mark only one oval.

- Oui
 Non

14. Si oui, quelles sont les pathologies les plus fréquentes ?

15. Sachant que la majorité des médicaments (comprimé) contiennent de gluten ou des traces de gluten, quelle forme galénique à conseiller ? *

16. Avez-vous déjà orienté un patient à un gastro-entérologue présentant les symptômes de la MC ? *

Mark only one oval.

- Oui
 Non

17. Est-ce que les patients adhèrent à 100% au RSG ? *

Mark only one oval.

Oui

Non

18. Si non, quelles sont les raisons avancées par les patients ?

19. Est-ce que vous disposez de produits sans gluten dans votre pharmacie ? *

Mark only one oval.

Oui

Non

20. Si non, pourquoi ?

21. Si oui, quels sont les types de produits les plus achetés ?

Check all that apply.

- Farine
- Tartine
- Pates
- Biscuits
- Chips
- Gomme (sucrierie)

22. Quel est le montant des achats des produits sans gluten par mois ?

Mark only one oval.

- <500 Dhs
- Entre 500 et 1500 Dhs
- >1500 Dhs

23. Quel est le frein principale de l'achat de ses produits ?

Check all that apply.

- Coût
- Goût
- Disponibilité des produits
- Autre

24. Est-ce que vous savez qu'il existe des auto-tests au gluten ? *

Mark only one oval.

- Oui
- Non

25. Idem pour les patients, est-ce qu'ils savent ?

Mark only one oval.

Oui

Non

This content is neither created nor endorsed by Google.

Google Forms



BIBLIOGRAPHIE

1. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. [Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet?]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 sept 2009;33:635-47.
2. Le Gluten | CmonDiet [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://cmondiet.fr/le-gluten-cest-quoi/>
3. Qu'est-ce que le gluten ? – Initiative Gluten [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.initiativegluten.com/quest-ce-que-le-gluten/>
4. Margotton T. Le gluten: ennemi nutritionnel numéro un? De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique et aux conseils en officine. :157.
5. 2015TOU32063.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/948/1/2015TOU32063.pdf>
6. Coéliqua, Sensible au Gluten, Quinoa et Prolamine [Internet]. 0-gluten VegeBrest. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://0-gluten-vege-brest.weebly.com/6/post/2018/06/coeliaque-sensible-au-gluten-quinoa-et-prolamine.html>
7. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. août 2011;30(4):219-31.
8. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* [Internet]. 1 avr 2005 [cité 19 oct 2021];128(4):S47-51. Disponible sur: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)00199-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)00199-X/fulltext)
9. Intolérance au gluten: 350.000 Marocains privés de pain [Internet]. Le360.ma. 2018 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://fr.le360.ma/societe/intolerance-au-gluten-350000-marocains-prives-de-pain-163683>

10. Celiac Disease, Gluten and Children [Internet]. The Paleo Diet®. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://thepaleodiet.com/celiac-disease-gluten-children>
11. Rashtak S, Murray JA. Celiac Disease in the Elderly. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. sept 2009 [cité 19 oct 2021];38(3):433-46. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227015/>
12. Lamireau T, Olives JP. Maladie cœliaque. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* [Internet]. 1 avr 2016 [cité 19 oct 2021];19(2):90-8. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/maladie_cliaque_307522/article.phtml?tab=texte
13. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* [Internet]. déc 2019 [cité 19 oct 2021];17(1):142. Disponible sur: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1380-z>
14. Bouteloup C. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. *Cah Nutr Diététique* [Internet]. 1 nov 2016 [cité 19 oct 2021];51(5):248-58. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996016300712>
15. Freeman HJ. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011 [cité 19 oct 2021];17(18):2259. Disponible sur: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i18/2259.htm>
16. MouseDoctor. You said what is HLA? [Internet]. The MS-Blog. 2013 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://multiple-sclerosis-research.org/2013/09/you-said-what-is-hla/>
17. Oyarzún A, Nakash T, Ayala J, Lucero Y, Araya M. Following Gluten Free Diet: Less Available, Higher Cost and Poor Nutritional Profile of Gluten-Free School Snacks. *Int J Celiac Dis* [Internet]. 5 mai 2016 [cité 21 oct 2021];3(3):102-7. Disponible sur: <http://pubs.sciepub.com/ijcd/3/3/3/index.html>
18. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for

- posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol*. déc 2011;23(6):732-8.
19. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2 oct 2014 [cité 19 oct 2021];371(14):1295-303. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1400697>
 20. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2 oct 2014;371(14):1304-15.
 21. Fesenko EV, Poriadkova NA. [Postirradiation recovery after seed irradiation at various degrees of moisture]. *Radiobiologiya*. 1 janv 1966;6(5):734-40.
 22. Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog*. sept 2018;14(9):e1007181.
 23. Lamireau T, Clouzeau H. [Epidemiology of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. avr 2013;61(2):e1-4.
 24. Cristofori F, Indrio F, Miniello V, De Angelis M, Francavilla R. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients*. 23 nov 2018;10:1824.
 25. Clément BJ, Lebreton C, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Perméabilité intestinale et maladie cœliaque. *Médecine Mal Métaboliques* [Internet]. 1 févr 2015 [cité 20 oct 2021];9(1):19-26. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255715300055>
 26. Figure 2. Le transport paracellulaire en physiologie et dans la maladie... [Internet]. ResearchGate. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Le-transport-paracellulaire-en-physiologie-et-dans-la-maladie-coeliaque-A-En-situation_fig1_274142283
 27. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Front Med*. 2017;4:137.

28. Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque et de ses complications - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X18300224>
29. Maiuri L, Ciacci C, Vacca L, Ricciardelli I, Auricchio S, Quarantino S, et al. IL-15 drives the specific migration of CD94+ and TCR- $\gamma\delta$ + intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;
30. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease - PubMed [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935805/>
31. Terrazzano G, Sica M, Gianfrani C, Mazzarella G, Maurano F, De Giulio B, et al. Gliadin regulates the NK-dendritic cell cross-talk by HLA-E surface stabilization. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 juill 2007;179(1):372-81.
32. Escudero-Hernández C, Peña AS, Bernardo D. Immunogenetic Pathogenesis of Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 23 mai 2016 [cité 25 oct 2021];18(7):36. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0512-2>
33. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. janv 2013;62(1):43-52.
34. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les manifestations cliniques de la maladie cœliaque. :5.
35. Campetella M. Les néologismes techniques dans le traité *Della cultura degli orti e giardini (1588-1596)* de Giovanvettorio Soderini. *ELAD-SILDA Études Linguist D'Analyse Discours – Stud Linguist Discourse Anal* [Internet]. 1 mai 2018 [cité 8 nov 2021];(1). Disponible sur: <http://publications-prairial.fr/elad-silda/index.php?id=345>
36. Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant - ScienceDirect [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S036981141100054X>

37. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/anomalies-morphologiques-des_hematies/20-enseignements/146-morphologie-erythrocytaire-partie-3-anomalies-de-couleur-de_contenu-inclusions - Bing [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.bing.com/search?q=Laboratoire+d%E2%80%99H%C3%A9matologie+Cellulaire+du+CHU+d%E2%80%99Angers+%5BInternet%5D.+%5Bcit%C3%A9+10+avr+2020%5D.+Disponible+sur%3A+http%3A%2F%2Fwww.hematocell.fr%2Findex.php%2Fles-cellules-du-sang%2Fanomalies-morphologiques-des%02hematies%2F20-enseignements%2F146-morphologie-erythrocytaire-partie-3-anomalies-de-couleur-de%02contenu-inclusions&cvid=5b93ad0c027c4f7bae6b8493eda342ee&aqs=edge..69i57.2168j0j1&pglt=43&FORM=ANNTA1&PC=U531>
38. Manifestations ostéo-articulaires liées à la maladie cœliaque et aux intolérances au gluten - ScienceDirect [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878622716300480>
39. Page not found [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/academie/bibliotheque/white-papers/haematology/detail-view/corps-de-howell-jolly-5422.html>
40. chap-17nonmenp_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/chap-17nonmenp_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
41. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque - ScienceDirect [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0369811411000472>
42. Pourquoi sans gluten? [Internet]. Pourquoi sans gluten? [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <http://sansglutenabeyrouth.blogspot.com/p/pourquoi-sans-gluten.html>

43. La page demandée n'existe pas. | Revue Medicale Suisse [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-396/Maladie-coeliaque-etat-des-lieux->
44. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque [Internet]. studylibfr.com. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/4967120/tests-sérologiques-dans-la-maladie-coeliaque>
45. Lutteri L, Liège C. Marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque. :79.
46. 'IgA anti-endomysium - Bing images [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=z%2bLUqzau&id=45F88678FB3C0C3BFB7FD38009EC3DC33E8232BA&thid=OIP.z-LUqzauzvPSIVmGfwC3AwHaFb&mediaurl=https%3a%2f%2fwww.birmingham.ac.uk%2fimages%2fCollege-MDS-only%2ffacilities%2fcis%2fcis-image-library%2fimages%2f069420igg\(5\).jpg&cdnurl=https%3a%2f%2fth.bing.com%2fth%2fid%2fR.cfe2d4ab36aecef3d22159867f00b703%3frik%3dujKCPsM97AmA0w%26pid%3dImgRaw%26r%3d0&expf=716&expw=976&q=%27IgA+anti-endomysium&simid=608023852944465155&FORM=IRPRST&ck=97270698C926CF41D622A5C487D5E427&selectedIndex=2&ajaxhist=0&ajaxserp=0](https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=z%2bLUqzau&id=45F88678FB3C0C3BFB7FD38009EC3DC33E8232BA&thid=OIP.z-LUqzauzvPSIVmGfwC3AwHaFb&mediaurl=https%3a%2f%2fwww.birmingham.ac.uk%2fimages%2fCollege-MDS-only%2ffacilities%2fcis%2fcis-image-library%2fimages%2f069420igg(5).jpg&cdnurl=https%3a%2f%2fth.bing.com%2fth%2fid%2fR.cfe2d4ab36aecef3d22159867f00b703%3frik%3dujKCPsM97AmA0w%26pid%3dImgRaw%26r%3d0&expf=716&expw=976&q=%27IgA+anti-endomysium&simid=608023852944465155&FORM=IRPRST&ck=97270698C926CF41D622A5C487D5E427&selectedIndex=2&ajaxhist=0&ajaxserp=0)
47. fiche_buts_maladie_coeliaque.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_buts_maladie_coeliaque.pdf
48. celiac-disease-french-2016.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-french-2016.pdf>
49. Item 282 (ex item 303) – Diarrhée chronique chez l'adulte et l'enfant. :8.
50. Maladie cœliaque | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-coeliaque>

51. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* [Internet]. déc 2019 [cité 19 oct 2021];17(1):142. Disponible sur: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1380-z>
52. Larousse É. intolérance alimentaire - LAROUSSE [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/intol%C3%A9rance_alimentaire/13947
53. Celiac Disease and Cancers in Morocco [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <http://pubs.sciepub.com/ijcd/5/3/8/index.html>
54. Malamut G, Verkarre V, Callens C, Colussi O, Rahmi G, Macintyre E, et al. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma Complicating an Autoimmune Enteropathy. *Gastroenterology* [Internet]. 1 avr 2012 [cité 10 nov 2021];142(4):726-729.e3. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508512000029>
55. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet Lond Engl*. 15 juill 2000;356(9225):203-8.
56. Les complications de la maladie cœliaque - ScienceDirect [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0369811411000484>
57. Nion-Larmurier I, Cosnes J. [Celiac disease]. *Gastroenterol Clin Biol*. juill 2009;33(6-7):508-17.
58. La dermatite herpétiforme – la maladie cœliaque de la peau [Internet]. Familiprix. 2016 [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.familiprix.com/fr/articles/la-dermatite-herpetiforme-la-maladie-coeliaque-de-la-peau>

59. Feighery C. Fortnightly review: coeliac disease. *BMJ* [Internet]. 1 juill 1999 [cité 12 nov 2021];319(7204):236-9. Disponible sur: <https://europepmc.org/articles/PMC1116331>
60. Kahaly G, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018;
61. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms - PubMed [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593953/>
62. Gut-thyroid axis and celiac disease - PubMed [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381563/>
63. Lerner A, Matthias T. Rheumatoid arthritis–celiac disease relationship: Joints get that gut feeling. *Autoimmun Rev* [Internet]. nov 2015 [cité 12 nov 2021];14(11):1038-47. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997215001561>
64. Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P. Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. *J Neurol*. juill 2019;266(7):1557-65.
65. Brietzke E, Cerqueira RO, Mansur RB, McIntyre RS. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 1 janv 2018 [cité 12 nov 2021];84:368-75. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.009>
66. Bohra S, Shah A. Celiac Disease Presenting as Cardiomyopathy - A Rare Extra Intestinal Manifestation. *Int J Celiac Dis* [Internet]. 2 juill 2020 [cité 13 nov 2021];8(2):56-7. Disponible sur: <http://pubs.sciepub.com/ijcd/8/2/4/index.html>
67. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V, et al. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. :9.

68. Matysiak-Budnik T, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Maladie cœliaque : prise en charge initiale et suivi. undefined [Internet]. 2006 [cité 16 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Maladie-c%C5%93liaque-%3A-prise-en-charge-initiale-et-Matysiak-Budnik-Cerf-Bensussan/46fb4154ceed2b64a1ef04e6316e3920f52e671d>
69. Maladie cœliaque et régime sans gluten | Nutri Pro [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nutripro.nestle.fr/article/nutrition-et-maladie-coeliaque>
70. Cegarra M. Le régime sans gluten : difficultés du suivi. Arch Pediatr - Arch Pediatr. 1 juin 2006;13:576-8.
71. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease - AKOBENG - 2008 - Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x>
72. Maladie cœliaque de l'adulte : actualités du régime sans gluten - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007996004944689>
73. Association of European Coeliac Societies [Internet]. AO ECS. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.aoecs.org/>
74. Le régime sans gluten chez l'enfant - ScienceDirect [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0369811411000587>
75. Ludvigsson J, Card T, Ciclitira P, Swift G, Nasr I, Sanders D, et al. Support for patients with celiac disease: A literature review. United Eur Gastroenterol J. 9 déc 2014;3.
76. documents-alimentation-sans-gluten.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/06/documents-alimentation-sans-gluten.pdf>

77. Lerner A, O'Bryan T, Matthias T. Navigating the Gluten-Free Boom: The Dark Side of Gluten Free Diet. *Front Pediatr*. 2019;7:414.
78. La Recherche [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/lafdiag/la-recherche/>
79. Taylor AK, Lebwohl B, Snyder CL, Green PH. Celiac Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
80. Freeman HJ. Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 14 févr 2008 [cité 17 nov 2021];14(6):828-30. Disponible sur: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v14/i6/828.htm>
81. Low-grade intestinal lymphoma of intraepithelial T lymphocytes with concomitant enteropathy-associated T cell lymphoma: Case report suggesting a possible histogenetic relationship - ScienceDirect [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817789901056>
82. Aberrant T-lymphocytes in refractory coeliac disease are not strictly confined to a small intestinal intraepithelial localization - Verbeek - 2009 - *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cyto.b.20481#references-section>
83. Alegre S, Ruiz de Morales J. [Refractory celiac disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 1 mai 2008;31:310-6.
84. Sebastian Lasa J. Complete Resolution of Type 1 Refractory Celiac Disease after Combined Treatment with Budesonide and Azathioprine: A Case Report and Literature Review. *Int J Celiac Dis* [Internet]. 5 mai 2016 [cité 18 nov 2021];3(1):40-3. Disponible sur: <http://pubs.sciepub.com/ijcd/3/1/3/index.html>

85. Tack GJ, Wondergem MJ, Al-Toma A, Verbeek WHM, Schmittel A, MacHado MV, et al. Auto-SCT in refractory celiac disease type II patients unresponsive to cladribine therapy. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. juin 2011 [cité 18 nov 2021];46(6):840-6. Disponible sur: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/auto-sct-in-refractory-celiac-disease-type-ii-patients-unresponsi>
86. Tack GJ, Wondergem MJ, Al-Toma A, Verbeek WHM, Schmittel A, MacHado MV, et al. Auto-SCT in refractory celiac disease type II patients unresponsive to cladribine therapy. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. juin 2011 [cité 18 nov 2021];46(6):840-6. Disponible sur: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/auto-sct-in-refractory-celiac-disease-type-ii-patients-unresponsi>
87. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lannerée S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* [Internet]. 1 juin 2010 [cité 18 nov 2021];120(6):2131-43. Disponible sur: <https://europepmc.org/articles/PMC2877946>
88. Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A, Contou JF, Reijasse D, Carbonnel F, et al. [Undiagnosed celiac disease in childhood]. *Gastroenterol Clin Biol*. juill 2002;26(6-7):616-23.
89. Adriana Bordea M, Samasca G, Miu N. Celiac Disease and Eosinophilic Esophagitis in Children. *Int J Celiac Dis* [Internet]. 5 mai 2016 [cité 18 nov 2021];2(3):97-9. Disponible sur: <http://pubs.sciepub.com/ijcd/2/3/10/index.html>
90. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, Cattaneo M, Tagliabue L, Rondonotti E, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: Role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. juin 2005 [cité 18 nov 2021];3(6):574-80. Disponible sur: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/prevalence-of-hyperhomocysteinemia-in-adult-gluten-sensitive-ente>

91. Lerner A, Matthias T. Gut-bone Cross Talks and Implications in Celiac Disease. *Int J Celiac Dis* [Internet]. 5 mai 2016 [cité 18 nov 2021];4(1):19-23. Disponible sur: <http://pubs.sciepub.com/ijcd/4/1/4/index.html>
92. Price T, Howard R. Coeliac Disease in Later Life: An Interpretive Phenomenological Analysis. *Int J Celiac Dis* [Internet]. 20 nov 2017 [cité 18 nov 2021];5(4):140-9. Disponible sur: <http://pubs.sciepub.com/ijcd/5/4/2/index.html>
93. Scott E, Gaywood I, Scott B. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 1 févr 2000;46 Suppl 1:i1-8.
94. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51(1):3-7.
95. Poloni N, Vender S, Bolla E, Bortolaso P, Costantini C, Callegari C. Gluten encephalopathy with psychiatric onset: case report. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH* [Internet]. 26 juin 2009 [cité 18 nov 2021];5:16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2711951/>
96. Urban-Kowalczyk M, Ćemigielski J, Gmitrowicz A. Neuropsychiatric symptoms and celiac disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;
97. Sjöberg K, Wassmuth R, Reichstetter S, Eriksson KF, Ericsson UB, Eriksson S. Gliadin Antibodies in Adult Insulin-Dependent Diabetes - Autoimmune and Immunogenetic Correlates. *Autoimmunity*. 1 déc 2000;32:217-28.
98. Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356507012001>
99. Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol*. 1 sept 1995;90(9):1394-400.

100. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. avr 2002;122(4):881-8.
101. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrumpf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. juill 1990;25(7):656-62.
102. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology*. nov 2007;46(5):1650-8.
103. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2009;36(1):62-70.
104. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. nov 2002;123(5):1428-35.
105. Malignancy in Celiac Disease -- Effect of a Gluten-Free Diet [Internet]. *Celiac.com*. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.celiac.com/articles.html/malignancy-in-celiac-disease-effect-of-a-gluten-free-diet-r158/>
106. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekblom A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. janv 2005;54(1):54-9.
107. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* [Internet]. 1 avr 2005 [cité 19 nov 2021];128(4):S79-86. Disponible sur: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)00196-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)00196-4/fulltext)
108. de Boissieu D, Dupont C. Allergie au blé et maladie cœliaque : comment faire la différence ? *Arch Pédiatrie* [Internet]. 1 juin 2009 [cité 19 nov 2021];16(6):873-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X09741867>

109. Latorre M, Green P. The Role of Corticosteroids in Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 10 oct 2012;57.
110. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, Johnson MW, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol*. 28 mars 2012;18(12):1348-56.
111. Inhibition du transport intestinal de peptides toxiques de la gliadine médiée par un récepteur dans la maladie coeliaque : vers de nouvelles voies thérapeutiques ? [Internet]. Agence nationale de la recherche. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://anr.fr/Project-ANR-06-PHYS-0006>
112. #. Une protéine naturelle, l'Elafine contre l'intolérance au gluten? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2014 [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/une-proteine-naturelle-lelafine-contre-lintolerance-au-gluten/12104/>
113. Klöck C, DiRaimondo TR, Khosla C. Role of transglutaminase 2 in celiac disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* [Internet]. 1 juill 2012 [cité 21 nov 2021];34(4):513-22. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0305-0>
114. Xia J, Siegel M, Bergseng E, Sollid LM, Khosla C. Inhibition of HLA-DQ2 Mediated Antigen Presentation by Analogues of a High Affinity 33-Residue Peptide from α 2-Gliadin. *J Am Chem Soc* [Internet]. 15 févr 2006 [cité 21 nov 2021];128(6):1859-67. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597451/>
115. Rawal N, Twaddell W, Fasano A, Blanchard S, Safta A. Remission of Refractory Celiac Disease With Infliximab in a Pediatric Patient. *ACG Case Rep J* [Internet]. 2015 [cité 21 nov 2021];2(1):121-3. Disponible sur: <https://journals.lww.com/02075970-201502000-00051>

116. Cj van der W, P S, Aa van B, G VA, Z H, L P, et al. Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study of NI-0401 (a fully human anti-CD3 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 1 oct 2010 [cité 21 nov 2021];16(10):1708-16. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/20848453>
117. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 17 juin 2004;350(25):2572-81.
118. Novel therapies for coeliac disease - Sollid - 2011 - *Journal of Internal Medicine* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02376.x>
119. IL-15-dependent activation-induced cell death-resistant Th1 type CD8 alpha beta+NK1.1+ T cells for the development of small intestinal inflammation. | Semantic Scholar [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/IL-15-dependent-activation-induced-cell-Th1-type-T-Ohta-Hiroi/f3ae2a9960cd63c833b3f9e4a09c6de8e8f83d6c>
120. Rostami K, Rostami-Nejad M. Book review: *Advances in the understanding of gluten related pathology and the evolution of gluten-free foods*; Edited by: Eduardo Arranz, Fernando Fernández Bañares, Cristina M. Rosell, Luis Rodrigo, Amado Salvador Peña. :2.
121. Hüe S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. sept 2004;21(3):367-77.
122. Sánchez-León S, Gil-Humanes J, Ozuna CV, Giménez MJ, Sousa C, Voytas DF, et al. Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J* [Internet]. avr 2018 [cité 22 nov 2021];16(4):902-10. Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85043470348&partnerID=8YFLogx>

123. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/le-budesonide-est-efficace-dans-les-atteintes-hepatiques-de-la-sprue-coeliaque-refractaire>
124. König J, Holster S, Bruins MJ, Brummer RJ. Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Sci Rep* [Internet]. déc 2017 [cité 22 nov 2021];7(1):13100. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-13587-7>
125. Bethune MT, Strop P, Tang Y, Sollid LM, Khosla C. Heterologous Expression, Purification, Refolding, and Structural-Functional Characterization of EP-B2, a Self-Activating Barley Cysteine Endoprotease. *Chem Biol* [Internet]. juin 2006 [cité 22 nov 2021];13(6):637-47. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074552106001487>
126. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, et al. The glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 [cité 22 nov 2021];146(7):1649-58. Disponible sur: <https://researchportal.tuni.fi/publications/the-glutenase-alv003-attenuates-gluten-induced-mucosal-injury-in->
127. Masson E. Un brevet pour le premier traitement de l'intolérance au gluten [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/935332/un-brevet-pour-le-premier-traitement-de-l-intolera>
128. Caio G, Ciccocioppo R, Zoli G, De Giorgio R, Volta U. Therapeutic options for coeliac disease: What else beyond gluten-free diet? *Dig Liver Dis* [Internet]. 1 févr 2020 [cité 22 nov 2021];52(2):130-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865819309193>

129. Inc IB. Innovate Biopharmaceuticals Shows Larazotide is the First Drug, with its Novel Mechanism of Action of Re-normalizing the Intestinal Barrier, to Demonstrate Improvements in validated NASH Biomarkers and Endpoints in synergy with obeticholic acid, an FXR agonist, and Reports key first quarter 2019 financial results and operational highlights [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2019 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/04/29/1811182/0/en/Innovate-Biopharmaceuticals-Shows-Larazotide-is-the-First-Drug-with-its-Novel-Mechanism-of-Action-of-Re-normalizing-the-Intestinal-Barrier-to-Demonstrate-Improvements-in-validated-.html>
130. Di Sabatino A, Rovedatti L, Rosado MM, Carsetti R, Corazza GR, MacDonald TT. Increased expression of mucosal addressin cell adhesion molecule 1 in the duodenum of patients with active celiac disease is associated with depletion of integrin $\alpha 4\beta 7$ -positive T cells in blood. Hum Pathol [Internet]. 1 mai 2009 [cité 23 nov 2021];40(5):699-704. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817708005054>
131. Gottlieb K, Dawson J, Hussain F, Murray JA. Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. Gastroenterol Rep [Internet]. 1 mai 2015 [cité 23 nov 2021];3(2):91-102. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/gastro/gov006>
132. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 1 janv 2019 [cité 23 nov 2021];8(3):335-45. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352345X19300657>
133. Pharmacological approaches in celiac disease - PubMed [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414923/>
134. Excipient-à-effet-notoire-2009-p82.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/phototheque/photos/pdf/Excipient-%C3%A0-effet-notoire-2009-p82.pdf>

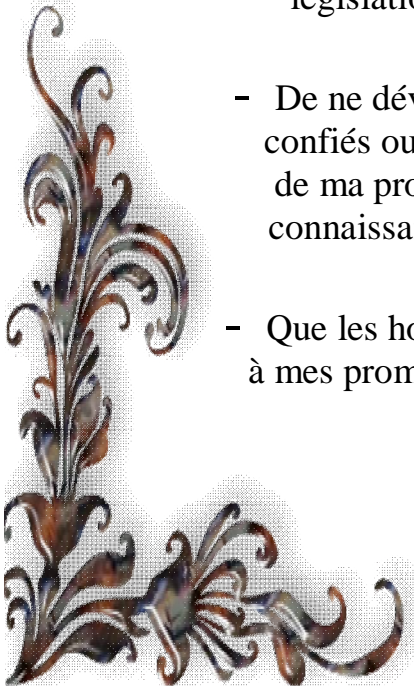
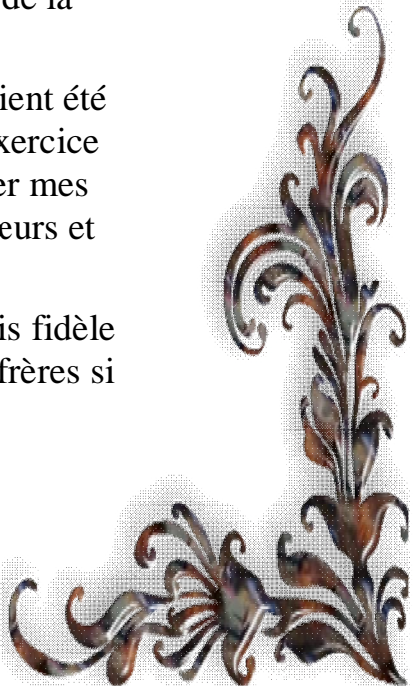
135. FAQ - AFDIAG - Association Française Des Intolérants Au Gluten - bien vivre sans gluten [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/faq>
136. intolerance au gluten, maladie coeliaque,medicaments contenant du gluten [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <http://pharma78.e-monsite.com/pages/outils-pratiques/liste-des-medicaments-contenant-du-gluten.html>
137. Drug absorption in celiac disease. - PDF Download Free [Internet]. docksci.com. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: https://docksci.com/drug-absorption-in-celiac-disease_5ce176dbd64ab2d5fe9b1b58.html
138. McFadden JP, Leonard JN, Powles AV, Rutman AJ, Fry L. Sulphamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol.* déc 1989;121(6):759-62.
139. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Médicale* [Internet]. 1 févr 2016 [cité 24 nov 2021];45(2):215-26. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498216000105>
140. Le grand guide des huiles essentielles [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.marabout.com/livre/le-grand-guide-des-huiles-essentielles-9782501101301>
141. Les autotests gluten [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/actualites/les-autotests-gluten/>
142. notice_autotest_gluten_2019.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: https://www.autotest-sante.com/medias/fichiers/notice_autotest_gluten_2019.pdf
143. AUTOTEST GLUTEN Intolérance au Gluten, Maladie Coeliaque 6416842328006 [Internet]. Pharmacie du Centre Albert. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-du-centre-albert.fr/produit/aazautotest-gluten-bte-1-depistage-de-l-intolerance-au-gluten-maladie-coeliaque-6416842328006>
144. notice-test-gluten.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.biosynex.com/wp-content/uploads/2019/02/notice-test-gluten.pdf>

145. BioSynex Exacto Test Gluten Autotest de Dépistage de la Maladie Coeliaque 1 unité [Internet]. Pharmasimple. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://pharmasimple.com/fr/biosynex-exacto-test-gluten-autotest-de-depistage-de-la-maladie-coeliaque-1-unite>
146. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. mai 2015;148(6):1175-86.



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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.
- 
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم



- 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 59

سنة : 2022

مرض الزلافي: التشخيص والعلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة سماح البضموسي

المزودة في 03 أبريل 1997 بفاس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مرض الزلافي؛ عدم تحمل الغلوتين؛ أمراض المناعة الذاتية؛ نظام غذائي خال من الغلوتين؛ تولي المسؤولية من قبل الصيدلي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد جواد الحارتي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد جمال لمساوري

أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضوة

السيدة ياسمينة التدلاوي

أستاذة في الصيدلة السريرية

عضو

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا