



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

MALADIE COËLIAQUE : TRAITEMENTS ACTUELS ET POTENTIELS

Présenté par GERUM Arnaud

Soutenu le 13 Juillet 2023 devant le jury constitué de

Pr. SOULAS-SPRAUEL Pauline,	Présidente
Dr. GIES Vincent,	Directeur de thèse
Dr. HUFSCMITT François,	Membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR
Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHNIT-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	USBAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Mathieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Sergé	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Céline	JACQUEMARD	Chémo-informatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADUI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCH	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RITFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAUD	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIQU	Chimie génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé lors de l'élaboration de ma thèse, en commençant par mon directeur de thèse, le Dr. GIES Vincent. Je le remercie chaleureusement d'avoir accepté de diriger mon travail avec intérêt, pour le temps consacré au sujet, sa disponibilité et ses nombreux conseils tout au long de la rédaction du mémoire. Je remercie également la professeure SOULAS-SPRAUEL Pauline, qui a aussi consacré de son temps lors de ma présentation de la première ébauche du mémoire, et d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je remercie aussi Dr. HUFSCMITT François d'avoir accepté de faire partie du jury et pour le temps qu'il a consacré à mon travail.

Je tenais évidemment à remercier Mme BERGANTZ Julie, titulaire de la pharmacie d'Eschau, de m'avoir accueilli dans son officine dans le cadre de mon stage de sixième année. Je la remercie pour sa confiance, sa bienveillance et son professionnalisme dont elle a fait preuve à mon égard. Je remercie aussi Marion, Aurélie, Sarah, Seda et Irina pour toutes leurs connaissances et compétences transmises tout au long de mon stage.

Mes remerciements s'adressent également à mes proches et ceux qui me sont le plus chers. Je suis évidemment redevable à mes parents, Jean-Marc et Muriel, pour leur soutien tout au long de mon cursus universitaire, aussi bien moral que matériel, ainsi que pour la confiance et l'accompagnement qu'ils ont porté dans mes choix. Je remercie Maximilien, et ma sœur Manon, pour leur soutien et toutes ces agréables soirées de détente et jeux de sociétés. Je remercie Corentin pour tous ces bons moments passés en sa compagnie et pour la relecture de mon mémoire.

Je remercie chaudement mes amies Caren, Claire, Alicia, Marie et Catherine. Vous avez su m'aider et me soutenir pendant ces longues années d'études. Grâce à vous j'ai passé une formidable vie universitaire et bien sûr je n'oublierai jamais toutes ces parties de cartes lors de nos pauses déjeuner et entre les cours.

Je remercie mes plus anciens amis, Eva, Thibault, Camille et Lucie. Tous ces bons moments passés ensemble seront à jamais gravés dans ma mémoire.

Je remercie mon ancienne acolyte chimiste, Tamara. Elle est la preuve que la distance ne peut briser une amitié.

Pour finir je voudrais aussi remercier tous les lecteurs de cette thèse pour l'intérêt que vous portez à ce sujet et à mon travail.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLEAUX.....	14
I. INTRODUCTION	15
II. GENERALITES.....	17
A. Epidémiologie	17
B. Etiologies.....	17
1. Le gluten	17
2. La génétique.....	18
3. Le microbiote intestinal	18
4. Infections virales.....	19
C. Physiopathologie	20
1. Entrée du gluten.....	20
2. Début de la réaction immunologique.....	21
D. Manifestations cliniques et complications	23
1. Principaux symptômes.....	23
2. La classification d’Oslo	24
3. Complications	25
a) Complications cardiaques et neurologiques.....	25
b) Complications oncologiques	25
c) Thyroïdites auto-immunes	26
d) L’hyposplénisme.....	27
e) Troubles de la fécondité	27
f) Ostéoporose.....	27
g) La dermatite herpétiforme.....	27
h) Mortalité.....	28

E.	Diagnostic et examens complémentaires	28
1.	Diagnostic	28
a)	Tests sérologiques	28
b)	Biopsie intestinale	29
c)	Les autres tests de diagnostic	30
2.	Examens complémentaires	30
3.	Diagnostic d'une maladie cœliaque réfractaire	30
F.	Suivi médical	31
1.	Généralités	31
2.	Chez les enfants	32
3.	Les autotests.....	32
4.	Suivi médical de la maladie cœliaque réfractaire	33
G.	Prévention.....	33
1.	L'accouchement.....	33
2.	L'allaitement.....	33
3.	L'introduction du gluten dans l'alimentation	34
4.	Les infections gastro-intestinales.....	34
5.	Les antibiotiques	34
6.	Vaccination	34
III.	TRAITEMENTS ACTUELS	36
A.	Le régime sans gluten	36
1.	Les aliments interdits	36
2.	Les aliments autorisés.....	37
3.	Qualités nutritionnelles du RSG	38
4.	Les aides à la mise en place du RSG	41
a)	L'Association Française Des Intolérants Au Gluten	41
b)	Suivre son RSG à l'école	41
c)	Suivre son RSG à l'étranger.....	41
d)	Aliments sans gluten et prise en charge	41

5.	L'observance au RSG	42
6.	Les effets du RSG	43
B.	Prise en charge des complications.....	43
1.	Les déficits	43
2.	Constipation.....	44
3.	La MCR	44
4.	La dermatite herpétiforme	45
IV.	LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....	47
A.	Améliorer l'observance au RSG.....	47
B.	Dispensation des médicaments.....	47
C.	Prise en charge des symptômes à l'officine	48
1.	Troubles digestifs.....	48
a)	Diarrhées et constipations	48
b)	Nausées et douleurs abdominales	49
2.	Aphtes	49
3.	Fatigue	50
4.	Ostéoporose	50
V.	TRAITEMENTS POTENTIELS	51
A.	Réduction des peptides de gluten dans le tube digestif.....	52
1.	Modification génétique des céréales contenant du gluten	52
a)	Croisements traditionnels des céréales	52
b)	Nouvelles techniques de modification génétique.....	53
2.	Dégradation du gluten par des peptidases	55
a)	<i>Aspergillus niger</i> prolyl-endopeptidase	55
b)	ALV003	57
3.	Réduction de la toxicité du gluten à l'aide d'anticorps	59
4.	Complexer le gluten.....	61
B.	Restauration du microbiote intestinal.....	66
1.	Probiotiques	66

2.	Prébiotiques	67
3.	Symbiotiques	69
4.	Fécalothérapie.....	70
C.	Modulation de la perméabilité intestinale	71
D.	Réduction de l'effet immunostimulant du gluten.....	74
1.	Inhibition de la transglutaminase tissulaire	74
2.	Anticorps anti-IL15	77
E.	Modulation de la tolérance au gluten	80
1.	Vaccination.....	80
2.	Infection parasitaire	82
F.	Synthèse des nouveaux traitements	85
VI.	CONCLUSION.....	86
	ANNEXE 1 : Projet d'Accueil Individualisé	88
	ANNEXE 2 : Prise en charge des PSG par courrier	89
	ANNEXE 3 : Prise en charge des PSG via l'application Ameli	90
	ANNEXE 4 : Notice d'utilisation de l'autotest Gluten® (AAZ®).....	92
	ANNEXE 5 : Questionnaires GSRS et CeD-GSRS.....	94
	ANNEXE 6 : Questionnaire CeD-PRO	98
	ANNEXE 7 : Celiac Symptom Index	100
	SOURCES BIBLIOGRAPHIQUES	101

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac = Anticorps

Actine-F = Filament d'actine

AFDIAG = Association Française Des Intolérants au Gluten

AGS = Acide Gras Saturé

AN-PEP = *Aspergillus niger* Prolyl EndoPeptidase

ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARNi = Acide RiboNucléique interférent

ARNm = Acide RiboNucléique messenger

ATI = Amylase-Trypsin Inhibitors

CD14 = Cluster of Differentiation 14

CeD-GSRS = Coeliac Disease-specific Gastrointestinal Symptom Rating Scale

CeD-PRO = Coeliac Disease Patient Reported Outcome

CiquaI = Centre d'Information sur la QUalité des ALiments

CMH = Complexe Majeur d'Histocomptabilité

CPAM = Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRISPR/Cas9 = enzyme Cas9 associé au Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CSI = Celiac Symptom Index

CXCR = CXC chemokine motif Receptor

DH = Dermatite Hérpétiforme

DMO = Densité Minérale Osseuse

EATL = Enteropathy Associated T-cell Lymphoma

EFSA = European Food Safety Authority

EMA = Endomysial antibodies

ESPGHAN = European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition

FOS = Fructo-oligosaccharides

GI = Gastro-Intestinaux

GSRS = Gastrointestinal Symptom Rating Scale

HAS = Haute Autorité de Santé

HDL = High Density Lipoprotein

HLA = Human Leukocyte Antigens

Ig = Immunoglobuline

IL = Interleukine

KGF = Keratinocytes Growth Factor

LAMA ratio = Lactulose-to-Mannitol ratio

LB = Lymphocytes B

LIE = Lymphocytes Intra-Epithéiaux

LT = Lymphocytes T

LTh = Lymphocytes T helper

MC = Maladie Cœliaque

MCP-1 = Monocyte Chemotactic Protein-1

MCR = Maladie Cœliaque Réfractaire

MD2 = Myeloid Differentiation 2

MyD88 = Réponse primaire de Différenciation Myéloïde 88

NK = Natural Killer

OGM = Organisme Génétiquement Modifié

PAI = Projet d'Accueil Individualisé

PEP = Prolyl EndoPeptidase

P(HEMA-*co*-SS) = poly(hydroxyethyl methacrylate-*co*-styrene sulfonate)

PPI = Protease Picomol International

PSG = Produits Sans Gluten

pTreg = Cellule T régulatrice périphérique

RISC = RNA-Induced Silencing Complex

RSG = Régime Sans Gluten

SABOT = Seigle, Avoine, Blé, Orge, Triticale

SGNC = Sensibilité au Gluten Non Cœliaque

SMR = Standardized Mortality Ratio

SNFGE = Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

TCR = T Cell Receptor

TEER = Transepithelial Electrical Resistance

TG2 = Transglutaminase tissulaire

TGF- β = Transforming Growth Factor β

TLR4-MD2-CD14 = Toll-Like Receptor 4, Myeloid Differentiation 2, Cluster of Differentiation 14

TNF- α = Facteur de Nécrose Tumorale α

Treg = Lymphocyte T régulateur

TSH = Thyroid Stimulating Hormone

VHCD = Villus Height to Crypt Depth Ratio

vs = versus

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formation du gluten à partir du blé [12].....	18
Figure 2 : Réaction croisée entre les protéines VP7 et TG2 [19], [21].....	20
Figure 3 : Physiopathologie de la maladie cœliaque [21]	22
Figure 4 : Coupes histologiques de villosités intestinales d'un patient sain et d'un patient cœliaque [1] ©Dr Geneviève Belleannée (CHU de Bordeaux)	23
Figure 5 : Activation et différenciation des LTCD4+ [21].....	26
Figure 6 : Dermatitis herpétiforme au niveau des coudes [41]	28
Figure 7 : Diagnostic d'une maladie cœliaque [47].....	29
Figure 8 : Suivi médical de la maladie cœliaque [51].....	31
Figure 9 : Incidence cumulée chez les enfants vaccinés par Rotateq [®] et par le placebo [57].....	35
Figure 10 : Céréales SABOT à ne pas consommer lors d'un RSG [60]	36
Figure 11 : Apprendre à lire une étiquette de produits [61]	37
Figure 12 : Logo sans gluten « épi barré » [63]	38
Figure 13 : Stratégies thérapeutiques en cours d'étude [21].....	51
Figure 14 : Réduction de la production d'hordéines dans des plants d'orge par croisements successifs [98].....	53
Figure 15 : Inhibition de la synthèse d'une protéine par ARNi [99].....	54
Figure 16 : Modification génétique par le système CRISPR-Cas9 [102]	54
Figure 17 : Quantité en prolamines dans la bière après fermentation en fonction de l'ajout d'AN-PEP [104].....	56
Figure 18 : AUC _{0-180min} du gluten dans l'estomac et dans le duodénum en fonction de la prise de placebo ou d'AN-PEP à forte et faible dose [79]	57
Figure 19 : VHCD (A) et densité en LIE CD3+ (B) dans le groupe ALV003 et placebo [108].....	58
Figure 20 : Amélioration des symptômes les plus fréquemment retrouvés [106]	60
Figure 21 : Structure du P(HEMA-co-SS) [111]	62
Figure 22 : Flux ⁵¹ Cr-EDTA (A) et conductance intestinale (B) lors d'une seule provocation au gluten chez des souris sensibilisées, avec ou sans administration du P(HEMA-co-SS) [113]	62
Figure 23 : Effets immunomodulateurs du P(HEMA-co-SS) sur l'IL-10 (A), le TNF- α (B) et le MCP-1 (C) produit par les splénocytes de souris sensibilisées au gluten [113].....	63
Figure 24 : Flux ⁵¹ Cr-EDTA (A), conductance intestinale (B) et densité optique des IgA anti-gliadine (C) lors des provocations au gluten chez des souris sensibilisées avec ou sans administration du P(HEMA-co-SS) [113]	64

Figure 25 : Muqueuse intestinale dans le groupe contrôle (A), gluten (B) et gluten + P(HEMA-co-SS) (C) [113].....	64
Figure 26 : Modulation des LIE CD3+ par le P(HEMA-co-SS) [112].....	64
Figure 27 : Effets immunomodulateurs du P(HEMA-co-SS) sur l'IL-10 et le TNF- α dans la série 1 (A) et 2 (B) [113].....	65
Figure 28 : Les effets du Lactiplus VSL#3 [©] sur le gluten [114].....	66
Figure 29 : Les effets du Lactiplus VSL#3 [©] dans la perméabilité intestinale de souris [115].....	67
Figure 30 : Mécanisme d'action de l'hepcidine [119]	68
Figure 31 : Concentration en hepcidine en utilisant Orafti Snergy1 [®] vs placebo [118]	69
Figure 32 : Structure moléculaire du larazotide [124]	71
Figure 33 : Représentation d'une jonction serrée [125].....	72
Figure 34 : LAMA ratio en fonction du dosage en larazotide [126].....	73
Figure 35 : CeD-GSRS en fonction du dosage en larazotide [126]	73
Figure 36 : Nombre de jours symptomatiques en fonction du dosage en larazotide [109].....	74
Figure 37 : Structure moléculaire du ZED1227 [127]	76
Figure 38 : Evolution du CeD-PRO des patients du protocole 1 dans les groupes AMG 714 et placebo [129].....	78
Figure 39 : Proportion de patients du protocole 1 ayant au moins un épisode de diarrhée par semaine selon les groupes AMG 714 et placebo [129].....	79
Figure 40 : Schéma vaccinal du Nexvax2 [®] des cohortes 1, 2 et 3 [130]	81
Figure 41 : Déroulement de l'étude [132].....	82
Figure 42 : Evolution du VHCD (a), du pourcentage en LIE (b) et de la concentration en IgA-anti-TG2 (c) entre le début de l'étude et la semaine 42 [132].....	83
Figure 43 : VHCD (a) et CSI (b) chez les patients ankylostome positif et négatif [132]	84
Figure 44 : Nouveaux traitements en cours d'étude détaillés dans ce mémoire [21]	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prolamine selon les céréales [13].....	18
Tableau 2 : Principaux symptômes de la maladie cœliaque en fonction de l'âge.....	23
Tableau 3 : Classification d'Oslo	25
Tableau 4 : Classifications de Marsh-Oberhuber et de Corazza [48]	30
Tableau 5 : Critères de diagnostic de la maladie cœliaque réfractaire de type I et II	31
Tableau 6 : Composition nutritionnelle moyenne des pâtes sèches cuites non salées et du pain vendus en France [67]	39
Tableau 7 : Composition nutritionnelle moyenne de farines vendues en France [67].....	40
Tableau 8 : Options médicamenteuses pour la prise en charge de la MCR de type I et II [53].....	45
Tableau 9 : IgA et IgG anti-TG2/gliadine avant et après traitement [110].....	61
Tableau 10 : LAMA ratio avant et après traitement [110].....	61
Tableau 11 : Evolution clinique et histologique de la patiente avant et après la transplantation de microbiote fécal [123].....	71
Tableau 12 : Sélectivité du ZED1227 [127]	75
Tableau 13 : Effet du traitement sur le VHCD, la densité des LIE, et le CSI [96].....	76
Tableau 14 : Répartition des patients dans les différents groupes AMG 714 et placebo [129].....	77
Tableau 15 : Evolution du VHCD, de la densité en LIE, et des Ac anti-gliadine désamidée dans le protocole 1 et 2 des groupes AMG 714 et placebo [129].....	78

I. INTRODUCTION

Souvent confondue avec l'allergie au gluten, la maladie cœliaque est une pathologie peu connue du grand public qui touche environ 1% de la population européenne. La maladie cœliaque (MC), plus connue sous le nom d'intolérance au gluten, est une maladie chronique de l'intestin grêle. En France, 700 000 personnes seraient concernées, cependant on estime qu'uniquement 10 à 20% des cas sont diagnostiqués [1]. En effet, 80% de la population atteinte de cette pathologie serait asymptomatique ou paucisymptomatique [2], conduisant à une sous-évaluation du diagnostic.

Le mot cœliaque tire son origine du latin *cæliacus* signifiant « qui appartient à l'intestin, aux viscères » [3], et comme son autre nom l'indique, cette maladie est causée par le gluten. Ce dernier est une substance que l'on retrouve dans les céréales, notamment le blé, mais pas uniquement. Après ingestion du gluten, une réaction immunologique au niveau intestinal est à l'origine du déclenchement de la pathologie.

Pathologie intimement liée à l'ingestion de gluten, elle est présente chez l'Homme depuis des milliers d'années. Plus précisément depuis que l'Homme a commencé la culture des céréales afin de se nourrir, c'est-à-dire pendant la période Néolithique (entre -10 000 et -3 000 av. JC.) [4],[5]. Le premier médecin à décrire la maladie fut Arétée de Cappadoce au I^{er} ou II^{ème} ap. JC. Il la décrivit comme étant à l'origine d'indigestions et de diarrhées, sans pour autant en connaître la cause. Au milieu du XIX^{ème} siècle, Francis Adams traduit les textes d'Arétée de Cappadoce, mais ce n'est qu'en 1888 que Samuel Gee décrit la pathologie pour la première fois de l'histoire moderne. Samuel Gee comprit à l'époque que si les patients pouvaient être traités, cela passerait par un régime particulier. Les années suivantes ont vu l'apparition de multiples théories sur le régime le plus adéquat. Ce n'est qu'en 1950 que le néerlandais Willem Karel Dicke démontre qu'une amélioration des symptômes de la maladie est possible lors de l'application d'un régime excluant les aliments à base de blé, d'avoine et de seigle. Il découvre aussi que l'amidon ne joue aucun rôle dans le développement de la maladie, ce qui conduisit les chercheurs à se focaliser sur le gluten [4] (découvert en 1728 par l'italien Jacopo Bartolomeo Beccari [6]).

Aujourd'hui encore, le seul traitement possible pour cette pathologie est de suivre le régime initié au milieu du XX^{ème} siècle par Willem Karel Dicke : un régime sans gluten (RSG). Contraignant et complexe à mettre en œuvre, cela reste pourtant la seule solution afin de réduire les symptômes et les complications. Aucun traitement médicamenteux n'a pour le moment été commercialisé, mais de nombreux essais cliniques sont en cours.

Ainsi, l'objectif de ce mémoire est de faire un état des lieux sur les traitements médicamenteux qui sont en cours d'étude, et qui seront potentiellement commercialisés dans les prochaines années. Dans un premier temps, nous aborderons la maladie cœliaque dans son ensemble (physiopathologie, diagnostic, symptômes, etc.), puis dans un deuxième temps nous nous concentrerons sur le RSG et les traitements actuellement utilisés pour certaines complications. Dans une troisième partie nous nous intéresserons au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la maladie avant de terminer sur les nouveaux traitements potentiels en cours d'étude.

II. GENERALITES

A. Epidémiologie

La prévalence de cette pathologie se situe entre 1/3000 et 1/2500. Cependant ces chiffres ne concernent uniquement les cas symptomatiques classiques puisque la majorité des cas sont asymptomatiques, ou concerne des formes silencieuses et atypiques. Dans la population générale des pays occidentaux, la prévalence se situe entre 0,7 et 2%, mais est bien plus élevée dans d'autres catégories de la population, par exemple chez les diabétiques de type 1 (3 à 6%) ou chez les individus au premier degré d'un patient cœliaque (10 à 20%) [7]. Au Moyen-Orient ou en Afrique du Nord la prévalence est plus ou moins similaire, mais dans d'autres régions du monde elle est bien inférieure. En Afrique subsaharienne ou au Japon, la maladie est bien moins fréquente. La prévalence au Japon est de 1 pour 20 000 habitants par exemple, ce qui s'explique par la plus faible consommation du blé au profit du riz ainsi qu'à une plus faible fréquence des allèles de prédisposition *HLA-DQ2* (Human Leukocyte Antigens – Antigènes des Leucocytes Humains). On manque de données pour l'Afrique subsaharienne, mais la prévalence y semble aussi moins importante puisque les céréales de bases sont exemptes de gluten (riz, maïs, manioc) et que les allèles prédisposants du complexe HLA sont aussi plus rares [8].

Dans les pays occidentaux, la prévalence de la MC est en constante hausse. Entre 1975 et 2000, elle a été multipliée par 5 aux États-Unis, évoluant de 0,21% à environ 1% sans en connaître la cause [9]. En Finlande, une autre étude prouve cette augmentation avec une prévalence de 1,05% à la fin des années 1970 et de 1,99% en 2000 [10]. En Europe, 1% de la population souffre de la MC. Ce qui représente en France environ 700 000 patients. Le diagnostic est le plus souvent posé entre 6 mois et 2 ans et entre 20-40 ans [1]. Les femmes ont trois fois plus de chance de développer la maladie que les hommes [11].

B. Etiologies

1. Le gluten

Comme énoncé précédemment, c'est l'ingestion de gluten qui va provoquer cette maladie intestinale chronique. Le gluten n'existe pas à l'état naturel, il est formé lorsque la farine est mélangée à de l'eau. Il se crée alors des liaisons entre deux types de protéines : les gluténines et les prolamines (cf. Figure 1 [12]). Ce sont les prolamines qui vont le plus nous intéresser pour cette étude étant donné que ce sont celles-ci qui vont être toxiques pour les malades cœliaques. En fonction de la céréale, la composition du gluten diffère en prolamine (cf. Tableau 1 [13]). Les céréales provoquant la MC sont le blé, l'épeautre, le kamut, le seigle, l'orge et l'avoine [11]. L'avoine ne provoque intrinsèquement pas la maladie, mais très souvent une contamination croisée avec de la farine de blé se produit lors des processus de fabrication, c'est pourquoi on la déconseille vivement aux personnes cœliaques [13].



Figure 1 : Formation du gluten à partir du blé [12]

Tableau 1 : Prolamine selon les céréales [13]

Céréale	Prolamine
Blé, épautre, kamut	Gliadine
Seigle	Sécaline
Orge	Hordéine
Avoine	Avénine
Maïs	Zénine
Riz	Orzénine

2. La génétique

Il existe aussi une prédisposition génétique à cette maladie. En effet, 95% des patients sont porteurs d'au moins un des deux allèles *HLA-DQ2* et/ou *HLA-DQ8*. La maladie est également héréditaire. Les personnes apparentées au 1^{er} degré à des patients cœliaques ont un risque de 10% de développer la maladie. Malgré cette composante génétique, environ 20% des personnes possédant les allèles *HLA-DQ2* et/ou *HLA-DQ8* ne développent pas la pathologie. De plus, d'autres facteurs semblent favoriser le déclenchement de la maladie, comme des anomalies chromosomiques (trisomie 21 par exemple), ou bien d'autres maladies auto-immunes (diabète de type 1, vitiligo, etc.) [11]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par certaines similitudes entre la physiopathologie de certaines maladies auto-immunes avec la MC. Ceci pourrait aussi s'expliquer par la présence de gènes favorisant conjointement le développement de la MC et d'autres maladies auto-immunes [14],[15].

3. Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue aussi un rôle et agit de plusieurs façons sur le développement de la MC. Premièrement, certaines bactéries peuvent diminuer le potentiel immunogène des peptides du gluten, par exemple *Lactobacillus*, contrairement à *P. aeruginosa* qui augmente ce potentiel immunogène. Les *Lactobacillus* produisent des protéases qui clivent le gluten en des peptides plus petits et moins immunogènes tandis que *P. aeruginosa* produit des élastases altérant la barrière intestinale, ce qui facilite le passage de la gliadine dans la *lamina propria* [16].

Deuxièmement, le microbiote influence la barrière intestinale composée du mucus et des jonctions serrées entre les cellules épithéliales. En effet la libération de zonuline, une molécule induisant le désassemblage des jonctions serrées, peut être modifiée lors des changements du microbiote intestinal. Or si les jonctions serrées ne fonctionnent plus normalement, la barrière intestinale ne peut plus jouer son rôle correctement et augmente ainsi le risque que du gluten arrive dans la *lamina propria* [16].

Troisièmement, le microbiote joue un rôle sur l'immunité au niveau local. Il participe par exemple à la maturation des cellules dendritiques, des macrophages et modifie l'interaction du gluten avec les lymphocytes T CD4+ (LT CD4+). La tolérance vis-à-vis du gluten est physiologiquement réalisée par les lymphocytes T régulateurs (Treg), mais une perte de l'homéostasie est observée en cas de dysbiose. Tout comme la gliadine, un microbiote altéré peut favoriser l'activation de l'immunité adaptative par les lymphocytes T helper 1, 2 et 17 (LTh1, LTh2, LTh17) [16].

Chez les patients cœliaques dont la maladie est active, une altération du microbiote duodéal et fécal est observée par rapport à des individus sains. Le microbiote est partiellement restauré après instauration du RSG [17],[18]. Une diminution du nombre de bactéries ayant une activité protectrice comme les *Bifidobacterium* ou les *Lactobacillus* est observée lors de la maladie active. De plus, d'autres bactéries sont retrouvées en plus grande proportion : *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Clostridium*. Des études ont également montré que la composition du microbiote est associée avec la manifestation clinique de la maladie. Par exemple, une proportion élevée de *Proteobacteria* est retrouvée généralement chez les individus souffrant de symptômes persistants malgré leur bonne observance au RSG et avec une histologie intestinale normale [17]. Cependant aucune étude n'a pour le moment trouvé un microbiote caractéristique de la MC [17],[18].

4. Infections virales

Des études démontrent aussi que des infections par certains virus augmenteraient le risque de développer la MC, notamment des rotavirus. Ces virus infectent principalement les jeunes enfants (moins de 5 ans), provoquant des diarrhées plus ou moins importantes [19],[20]. Une réaction croisée pourrait être à l'origine de ce phénomène (cf. Figure 2 [19],[21]). La protéine VP7 du rotavirus aurait une structure similaire à la transglutaminase tissulaire (TG2) qui est une enzyme clé dans le déclenchement de la MC (cf. Physiopathologie). De plus, l'infection par des rotavirus crée une inflammation ce qui pourrait conduire à une inefficience de la tolérance du soi et à l'activation non spécifique de cellules auto-immunes. Ceci participerait au développement de la maladie chez des enfants génétiquement prédisposés [19]. Les rotavirus induiraient aussi une baisse de la tolérance du soi par diminution de la formation de cellules T régulatrices périphériques (pTreg) et en augmentant la réponse LTh1 [20]. Par ailleurs, une étude prospective réalisée en 2006 aux États-Unis a montré que le risque de développer une MC était proportionnel à l'incidence des infections par des rotavirus chez des enfants génétiquement prédisposés [19].

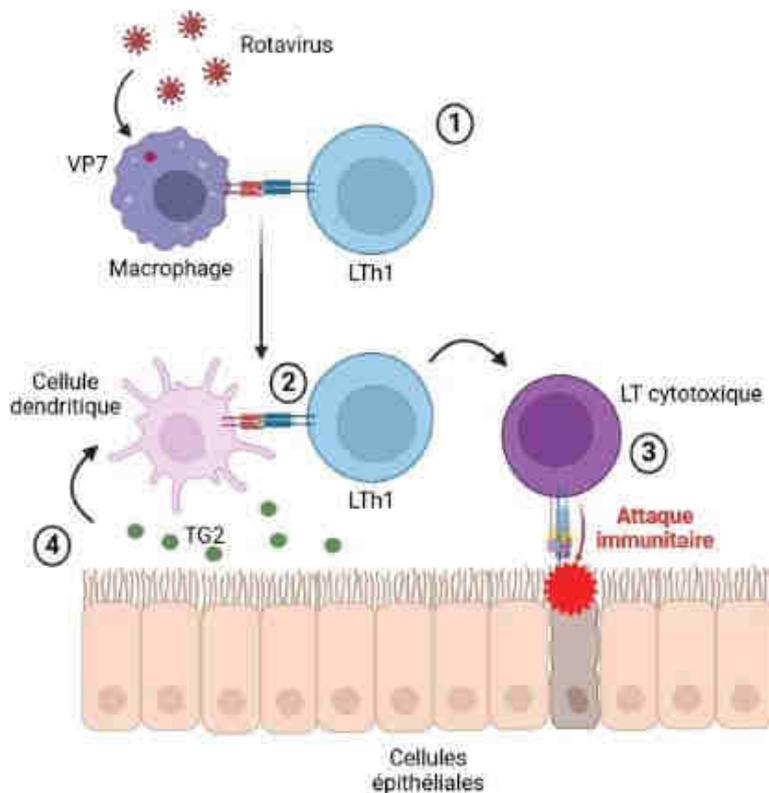


Figure 2 : Réaction croisée entre les protéines VP7 et TG2 [19], [21]
 Activation des LTh1 après reconnaissance de l'antigène (VP7) (1), migration du LTh1 au site d'infection et reconnaissance d'un auto-antigène (TG2) par réaction croisée (2). Recrutement des LT cytotoxiques (3) et libération de nouveaux auto-antigènes ce qui entretient l'auto-immunité.

C. Physiopathologie

1. Entrée du gluten

Lorsque le gluten est ingéré, il n'est que très peu dégradé par les enzymes digestives. En effet, les protéines contenant de nombreuses prolines sont connues pour être difficilement digérées et la prolamine (gliadine, hordénine, sécaline) a dans sa structure peptidique de nombreuses prolines [22]. La prolamine va ensuite arriver dans l'intestin, où elle peut interagir avec le récepteur de cytokines CXCR3 (CXC chemokine motif Receptor) au niveau du pôle apical des entérocytes. Cette interaction va permettre la libération de zonuline dépendamment de la réponse primaire de différenciation myéloïde 88 (MyD88). La zonuline est une molécule augmentant la perméabilité paracellulaire via un désassemblage des jonctions serrées (cf. Figure 3 [21]) (1). De cette manière, le gluten peut traverser par passage paracellulaire la barrière épithéliale et atteindre la *lamina propria* [22],[23].

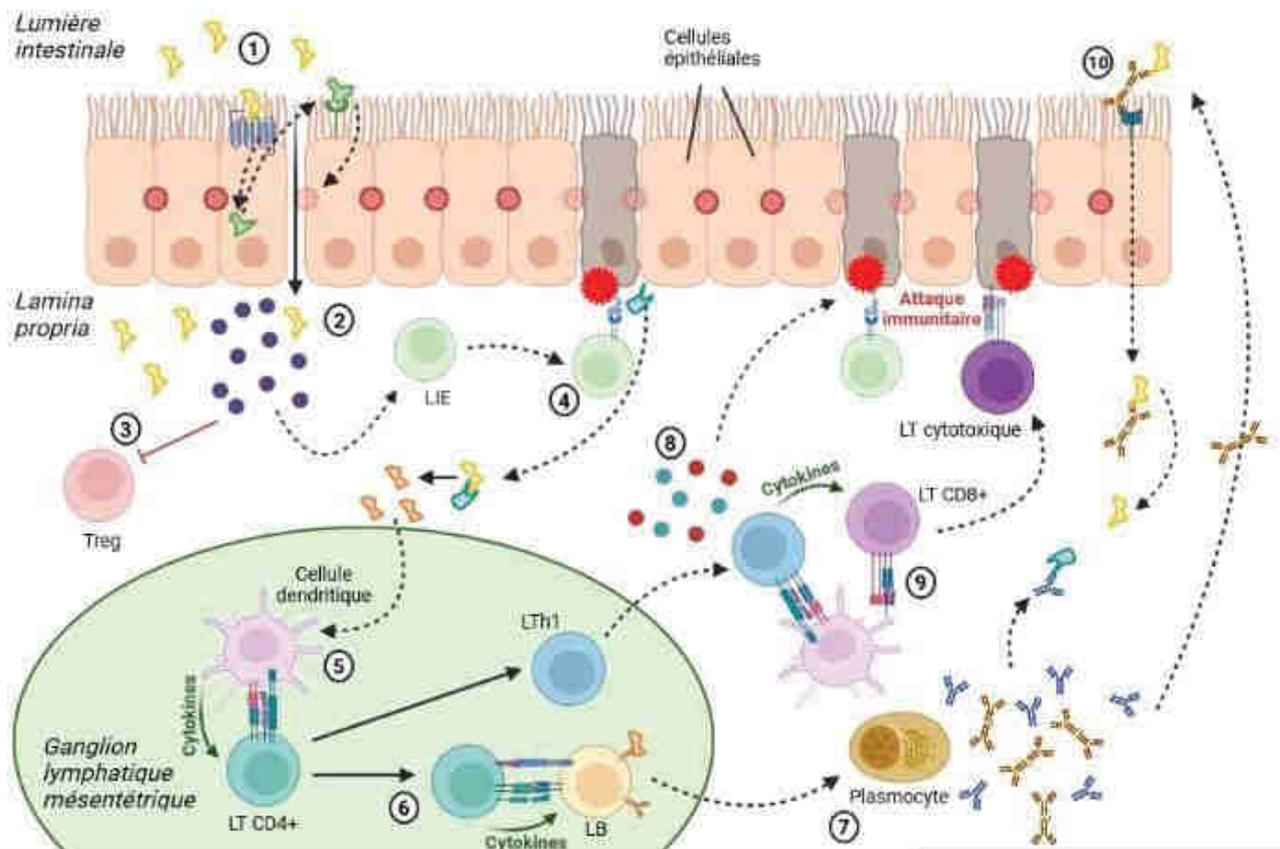
2. Début de la réaction immunologique

L'entrée du gluten dans la *lamina propria* augmente la sécrétion d'interleukine 15 (IL-15) via les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales intestinales (2). L'IL-15 stimule la prolifération ainsi que l'activité cytotoxique des LIE CD8⁺ et diminue leur apoptose. De plus l'IL-15 inhibe la régulation négative effectuée par les Treg et par le Transforming Growth Factor β (TGF- β) (3). Cette interleukine augmente également l'expression de granzyme B et des récepteurs NKG2D et CD94-NKG2C des LIE CD8⁺. Ces deux récepteurs reconnaissent respectivement leur ligand MICA et HLA-E conduisant à l'apoptose des entérocytes. Les LIE CD8⁺ s'attaquent aux entérocytes et libèrent la TG2, une enzyme capable de dégrader le gluten (4). La chaîne peptidique de la prolamine est dégradée par la TG2 lors d'une désamidation. Le produit obtenu est ensuite reconnu par le complexe majeur d'histocompatibilité humain II (CMH) issu des allèles *HLA-DQ2* ou *HLA-DQ8*. L'antigène est présenté aux lymphocytes T CD4⁺ (LT CD4⁺) par les cellules dendritiques, par les macrophages ou les lymphocytes B (LB) qui expriment le *HLA-DQ2* ou *HLA-DQ8* (5). Les LT CD4⁺ permettent l'activation des LB, se différencient en LTh1, entraînent une libération de cytokines pro-inflammatoires ainsi que le facteur de croissance des kératinocytes (KGF pour Keratinocytes Growth Fractor) :

- Les LT CD4⁺ aident les LB à se différencier en plasmocytes (6), permettant la sécrétion des anticorps (Ac) anti-TG2, anti-endomysium (EMA pour Endomysial antibodies) et anti-gliadine (7). Les Ac peuvent former des complexes immuns et se déposer dans les tissus cutanés. Les Ac seraient aussi potentiellement liés à l'apparition de certains symptômes (troubles neurologiques, infertilité).
- Les LTh1 sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IL-21 et IFN- γ) dans la *lamina propria*, augmentant l'altération de l'épithélium intestinal et le désassemblage des jonctions serrées (8). L'IL-21 participe aussi au recrutement des LT CD8⁺ et des LIE en synergie avec l'IL-15 (9). Par ailleurs l'IL-15 stimule la sécrétion d'IL-21.
- La liaison du KGF à son récepteur KGFR induit une hyperplasie des cryptes intestinales et une altération des villosités, secondairement à l'apoptose des entérocytes [22],[23],[24],[25],[26].

Le récepteur de la transferrine CD71, normalement exprimé sur la face basolatérale des entérocytes, est surexprimé sur la face apicale chez les patients cœliaques pendant la phase aiguë de la maladie, entraînant une rétrotranscytose de la face apicale à basale du gluten complexé avec des IgA (Immunoglobuline de type A) anti-gliadine (10). Cette complexation du gluten par les IgA le protège de toute dégradation lysosomale lors de la rétrotranscytose. Ceci permet également l'entrée du gluten dans la *lamina propria* et intensifie l'inflammation intestinale [23]. Ainsi, le passage paracellulaire du gluten initiant la pathologie est ensuite accentué par le passage transcellulaire du gluten une fois l'inflammation mise en place. Ce passage transcellulaire n'est toutefois pas primordial dans l'apparition de la pathologie puisque les patients ayant un déficit en IgA n'empêchent pas le développement d'une MC [25].

Des études montrent également que la gliadine favorise la sécrétion de facteurs de croissance épithéliaux avec une prolifération des entérocytes de manière IL-15 dépendante, des modifications structurales, des altérations du trafic vésiculaire ainsi qu'une activation du stress cellulaire. De plus les Amylase-Trypsin Inhibitors (ATI), des protéines du blé, entraînent une libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-8, TNF- α = Facteur de Nécrose Tumorale α) via leur interaction au complexe TLR4-MD2-CD14 (Toll-Like Receptor 4, Myeloid Differentiation 2, Cluster of Differentiation 14) des monocytes [23],[27].



Légende :

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Gliadine | Jonction serrée intacte / endommagée | Apoptose | TG2 |
| CXCR3 | IL-15 | Gliadine désamidée | IgA anti-TG2, anti-gliadine ou EMA |
| Zonuline | IFN- γ | IgG anti-TG2, anti-gliadine ou EMA | CD71 |
| Récepteur de la zonuline | IL-21 | | |

Figure 3 : Physiopathologie de la maladie cœliaque [21]

D. Manifestations cliniques et complications

1. Principaux symptômes

La plupart du temps les patients sont asymptomatiques, mais pour certains des symptômes peuvent apparaître. Ces derniers peuvent être gastro-intestinaux (GI) ou extra-GI, ce qui varie d'un individu à l'autre et en fonction de son âge [28]. Le tableau suivant résume l'ensemble des symptômes et complications principales de la maladie cœliaque (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Principaux symptômes de la maladie cœliaque en fonction de l'âge

Symptômes en communs	Chez le nourrisson	Chez l'enfant	Chez l'adulte
- Atrophie des villosités intestinales - Diarrhée chronique (> 15 jours) - Perte de poids	- Retard de croissance	- Douleurs abdominales - Météorisme - Fatigue - Anémie martiale - Déficits vitaminiques - Aphtes récidivants - Irritabilité	
		- Nausées et vomissements - Retard de croissance - Retard du déclenchement de la puberté/Aménorrhée	- Constipation

L'inflammation engendrée par la consommation de gluten altère l'épithélium intestinale avec notamment les villosités qui s'atrophient (cf. Figure 4 [1]). Le syndrome de malabsorption provient de cette atrophie villositaire (les nutriments ne sont plus correctement assimilés par l'organisme), avec comme principales complications des déficits vitaminiques, une dénutrition, un retard de croissance ou de l'ostéoporose.

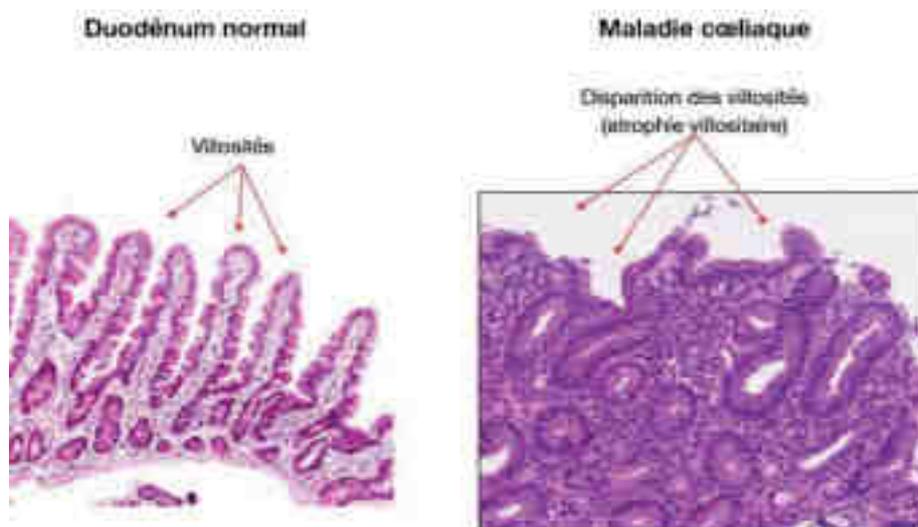


Figure 4 : Coupes histologiques de villosités intestinales d'un patient sain et d'un patient cœliaque [1]
©Dr Geneviève Belleannée (CHU de Bordeaux)

2. La classification d'Oslo

La classification d'Oslo permet de catégoriser les différents types de manifestation clinique de la maladie cœliaque, cependant certains termes ne font pas consensus au sein de la communauté scientifique [29].

- La forme classique se définit par des manifestations digestives avec syndrome de malabsorption (perte de poids, diarrhées), à l'inverse de la forme non-classique où le syndrome de malabsorption n'est pas présent.
- La forme subclinique quant à elle désigne la maladie chez ceux où la manifestation clinique est en-dessous des seuils de détection. Ce terme était utilisé auparavant pour désigner les personnes ayant la maladie cœliaque avec des symptômes extra-intestinaux ou chez ceux étant asymptomatiques mais avec des perturbations au niveau biologique (ex : anémie, ostéoporose, etc.).
- Il existe la forme potentielle ou latente, chez qui l'examen intestinal ne montre aucune altération mais qui ont une sérologie positive. Ces personnes ont donc un risque élevé de développer les symptômes de la maladie. Ce terme peut aussi désigner les personnes ayant un nombre de LIE ou de LT δ/γ augmenté au niveau des villosités intestinales. Il peut également désigner des patients chez qui l'examen intestinal est normal malgré la consommation de gluten mais qui ont eu, ou vont avoir, des altérations des villosités lors de la consommation de gluten. Certains médecins décrivent encore la forme latente comme étant une forme précédée d'une autre maladie auto-immune, ou simplement d'un diagnostic non posé [29]. Chez les adultes la forme classique représente 27% des manifestations cliniques, la forme non-classique 52%, et la forme subclinique 21% [23].

Enfin, il existe également la forme réfractaire, décrivant des symptômes de malabsorption ou des villosités atrophiées chez des patients sous RSG depuis 1 an et séronégatif [29],[30]. On parle de MCR (Maladie Cœliaque Réfractaire) ou sprue réfractaire. Ils sont environ 1-1,5% à être dans cette situation [23],[29]. La MCR peut être primaire (aucune réponse au RSG) ou secondaire (réponse au RSG dans un premier temps puis rechute) [31]. La MCR est subdivisée en 2 types. Le type I avec un phénotype des LIE normal (CD3+, CD4+ et CD8+), et le type II avec des LIE dont le phénotype est anormal : perte du CD3, CD4 et CD8 (CD3-, CD4- et CD8-) avec un réarrangement des chaînes du récepteur des lymphocytes T (TCR ; T Cell Receptor) [32]. La MCR II est plus fréquente chez les femmes (ratio 3:1) et l'homozygote *HLA DQ2* est un facteur de risque [31].

Tableau 3 : Classification d'Oslo

Classification	Manifestations cliniques	
Forme classique	Troubles digestifs et syndrome de malabsorption	
Forme non classique	Pas de syndrome de malabsorption	
Forme subclinique	Manifestations cliniques < seuils de détection	
Forme potentielle/latente	Sérologie positive et biopsie négative	
MCR	Syndrome de malabsorption OU biopsie positive avec RSG \geq 1 an	
	<u>Type I</u> : Phénotype des LIE normal	<u>Type II</u> : Phénotype des LIE anormal : CD3-, CD4-, CD8- et TCR réarrangé

3. Complications

a) Complications cardiaques et neurologiques

D'autres complications non directement liées à l'ingestion de gluten peuvent aussi être observé chez les patients. Ainsi les patients cœliaques ont 2 fois plus de risque d'accidents cardiovasculaires que la population générale. En effet le HDL (High Density Lipoprotein - lipoprotéine de haute densité) est plus fréquemment abaissé, le risque de thrombose est augmenté et l'hyperhomocystéinémie est plus fréquente (20% vs 5%). Des complications neurologiques sont aussi observées chez les patients cœliaques pour 6-10% d'entre eux. Ces neuropathies sont liées à l'aspect inflammatoire et aux déficits vitaminiques (neuropathies périphériques, épilepsie, ataxie cérébelleuse) [33].

b) Complications oncologiques

Les cancers font aussi partie des complications, notamment les cancers digestifs (œsophage, pancréas, oropharynx, côlon, etc.) et les lymphomes (lymphomes B non Hodgkinien, lymphome cryptique) [33]. Le risque accru de cancers digestifs serait lié à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les LT au niveau intestinal et au déficit nutritionnel que peut engendrer une MC ou le RSG [34]. Le processus inflammatoire chronique ainsi que la stimulation des LT et LB favoriseraient l'apparition de lymphomes [35]. Pour les lymphomes B non Hodgkinien, leur développement accru serait lié à l'aspect génétique ou à l'environnement du patient. En effet les patients ayant des frères ou sœurs atteints d'une MC sont les plus concernés, suggérant une transmission autosomique récessive [36].

Le diagnostic effectué tardivement par rapport au début de la maladie augmente significativement l'apparition de cancers. En effet, la moyenne d'âge du diagnostic de la MC est de $47,6 \pm 10,2$ ans chez les patients qui ont développé un cancer, tandis qu'elle est de $28,6 \pm 18,2$ ans chez ceux qui n'ont pas développé de cancer [37]. Les lymphomes intestinaux (EATL) sont plus fréquemment retrouvés lors de la MCR de type II (33-52% de cas dans les 5 ans) et plus rarement dans le MCR de type I (14% de cas dans les 5 ans) [38]. L'adénocarcinome de l'intestin grêle est très rare dans la population générale (5,7 cas pour 1 000 000 par an). Cependant ce type de cancer est bien plus fréquent chez les patients cœliaques. Contrairement aux lymphomes, il n'est pas associé à la MCR [23]. Son développement peut s'expliquer par des perturbations immunologiques liées à l'infiltrat lymphocytaire [35].

c) Thyroïdites auto-immunes

Les thyroïdites auto-immunes sont plus susceptibles d'apparaître chez les patients cœliaques par rapport à la population générale. Pour l'hypothyroïdie (maladie d'Hashimoto) le HR est de 4,4 ($p < 0,001$) et pour l'hyperthyroïdie (maladie de Basedow) il est de 2,9 ($p < 0,001$). L'augmentation du risque de thyroïdite auto-immune est principalement liée à la génétique. Les thyroïdites auto-immunes et la MC partagent les mêmes gènes favorisant l'apparition de ces maladies (*HLA-DQ2* et *HLA-DQ8*). Le polymorphisme du gène *CTLA4* est aussi une possible explication. En effet, l'haplotype *CTLA4 CT60 A/G* est plus fréquemment retrouvé chez les personnes atteintes de MC et de thyroïdite auto-immune. Il est associé à une plus faible expression de la protéine CTLA4 ce qui augmenterait le risque d'auto-immunité. Lorsqu'elle reconnaît les protéines CD80 et CD86, la protéine CTLA4 induit physiologiquement un signal inhibiteur dans le cadre de l'activation et de la différenciation des *LTCD4+*. Elle s'oppose à la protéine CD28 qui elle induit le signal de costimulation. Si la protéine CTLA4 est moins exprimée, il y a donc une activation plus importante de LT [39],[40].

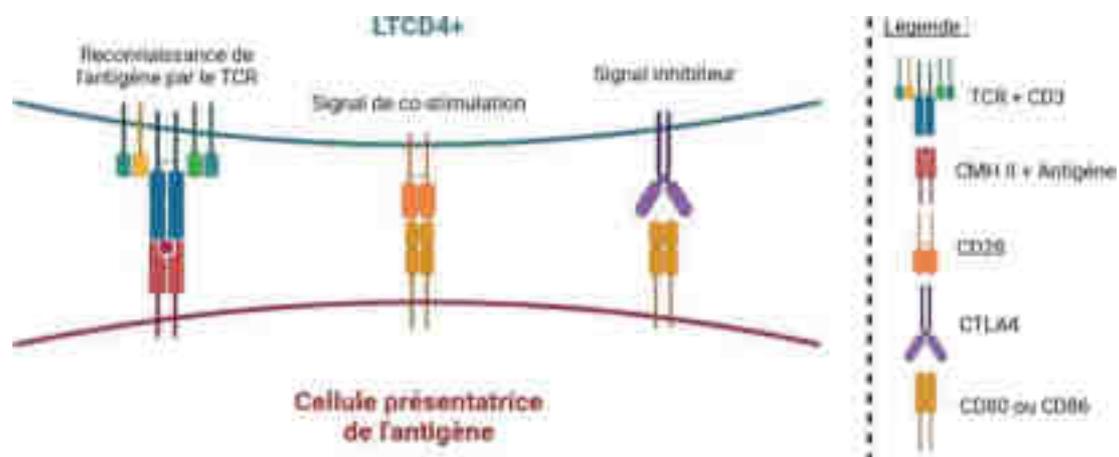


Figure 5 : Activation et différenciation des *LTCD4+* [21]

d) L'hyposplénisme

L'hyposplénisme, qu'il soit anatomique ou fonctionnel, concerne environ 30% des patients adultes. La détection d'une rate de petite taille doit faire l'objet d'une évaluation de corps de Howell-Jolly afin de déterminer si le patient a un hyposplénisme fonctionnel ou non. Un hyposplénisme fonctionnel est associé à un risque accru aux infections bactériennes comme par exemple *Pneumococcus* ou *Meningococcus*. À cause de ce plus grand risque infectieux, la vaccination est recommandée pour ces patients [23].

e) Troubles de la fécondité

Les patientes atteintes de la maladie cœliaque peuvent souffrir de plusieurs anomalies impactant leur fécondité. Le risque de fausses couches spontanées est augmenté par rapport à des personnes saines (15% vs 6%). On note aussi une augmentation du retard pubertaire et de ménopause précoce. Ainsi on observe une diminution de la fertilité des femmes cœliaques (1,9 vs 2,5 naissances). La pathogénie de ces troubles n'est pour le moment pas connue [33].

f) Ostéoporose

L'ostéoporose (diminution de la densité minérale osseuse) est plus fréquemment retrouvée chez les patients cœliaques (3,4% vs 0,2%). On observe aussi un plus grand risque de fractures chez ces patients. Ce risque d'ostéoporose justifie la réalisation d'une ostéodensitométrie au moment du diagnostic de la maladie et régulièrement après, y compris chez les patients asymptomatiques. En effet selon une étude, 57% des 42 patients asymptomatiques avaient des anomalies de la densité minérale osseuse [33].

g) La dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme (DH) est une manifestation cutanée qui peut apparaître chez les patients cœliaques et entre 15 à 25% en souffriraient. Plus précisément, presque tous les patients avec une DH ont une MC (souvent asymptomatique). Elle se caractérise par des irruptions cutanées, de petites papules rouges, prurigineuses et avec sensations de brûlures (cf. Figure 6 [41]). La DH est localisée principalement au niveau des coudes, des genoux et du fessier [29],[41]. La physiopathologie de la DH est liée à la transglutaminase épidermique (TGe). Cette enzyme fait partie de la même famille que la TG2 et présente une forte homologie dans ses séquences d'acides aminés (64%). La TGe se retrouve de façon anormale dans les papilles dermiques lors de la DH, ce qui s'explique soit par une réaction croisée avec la TG2, soit par des dépôt de complexes immuns. L'accumulation d'IgA dans la peau attire les polynucléaires neutrophiles et provoquent des lésions via la sécrétion de cytokines ainsi qu'une activité apoptotique accrue [42].



Figure 6 : Dermatitis herpétiforme au niveau des coudes [41]

h) Mortalité

La mortalité est augmentée chez les patients cœliaques par rapport à des personnes saines, avec un Standardized Mortality Ratio (SMR) de 2,0 (IC95% = 1,5-2,7, $p < 0,0001$) [43]. Les formes graves représentent quant à elles moins de 10% des patients [1]. La mortalité des patients augmente nettement en cas de MCR. La survie à 5 ans est de 93% pour le type I mais seulement de 44% pour le type II [44]. Cette mortalité élevée est principalement due au développement de lymphomes intestinaux (EATL = Enteropathy Associated T-cell Lymphoma) et de jéjunites ulcéreuses [23].

E. Diagnostic et examens complémentaires

1. Diagnostic

a) Tests sérologiques

Lorsqu'une personne présente certains signes évocateurs d'une MC, le test de dépistage de première intention est la recherche des IgA anti-TG2. Ce dernier a un coût raisonnable tout en ayant une sensibilité et une spécificité élevées (respectivement de 85 à 98% et de 94 à 98%) [30],[45]. En deuxième intention il est possible de rechercher les IgA EMA, mais ce test est plus coûteux. Il est nécessaire d'y associer la mesure du taux sérique totale d'IgA, puisqu'un déficit en IgA peut fausser les résultats du test. Un déficit en IgA touche environ 1 personne sur 200 dans la population générale [46], et les patients cœliaques ont 5 à 10 fois plus de risque d'être concernés ($IgA < 0,2 \text{ g/L}$). Si le résultat est positif (IgA anti-TG2 ou EMA), une biopsie de l'intestin grêle doit être réalisée afin de poser le diagnostic. Elle se fait par endoscopie avec l'objectif d'observer l'atrophie villositaire. Si la biopsie est positive, le diagnostic est posé, sinon il faudra en envisager un autre. Si le patient a un déficit en IgA, il sera nécessaire de rechercher les IgG anti-TG2 ou EMA. Comme précédemment, si le test est positif une biopsie intestinale est indispensable (cf. Figure 7 [47]) [30],[45],[47].

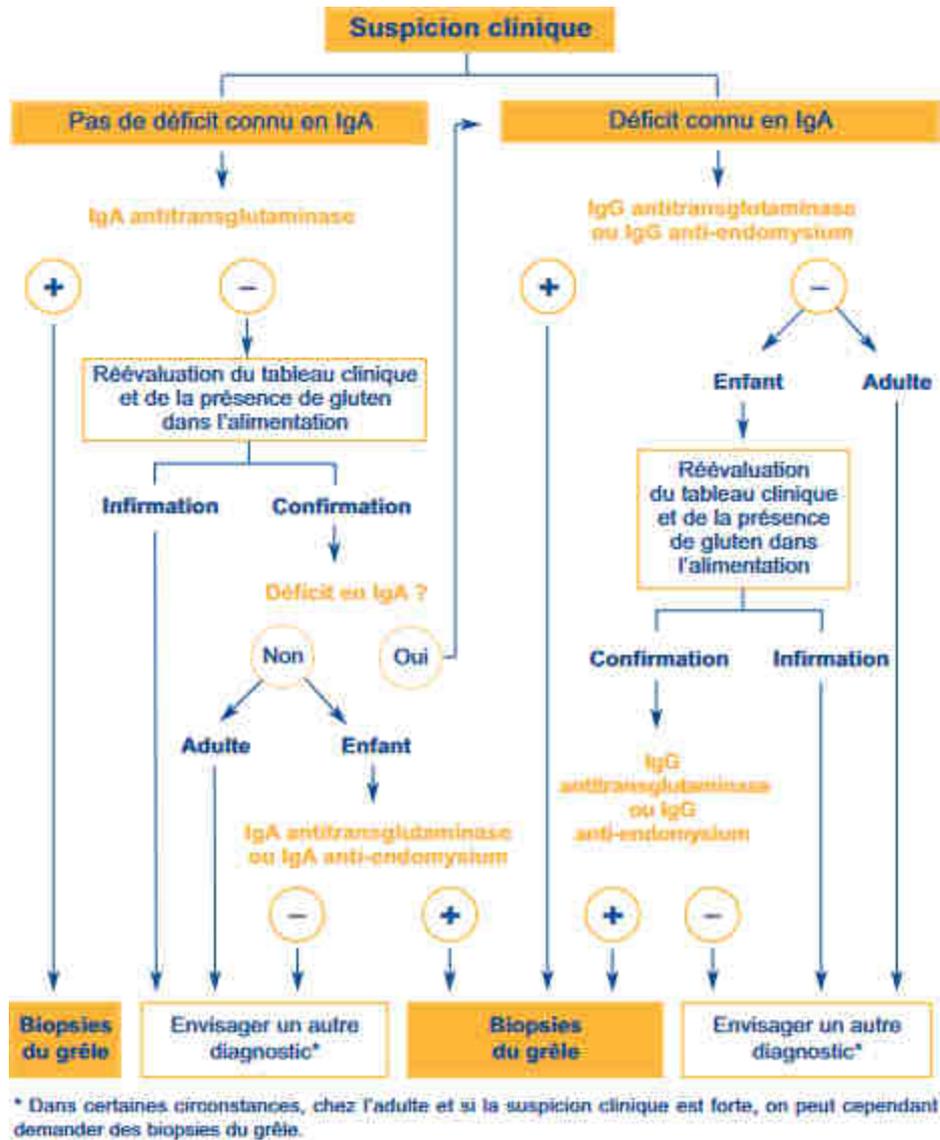


Figure 7 : Diagnostic d'une maladie cœliaque [47]

b) Biopsie intestinale

Les résultats de la biopsie intestinale sont interprétés selon la classification de Marsh-Oberhuber, qui se divise en quatre stades. Dans tous les stades, les LIE sont augmentés à plus de 30 pour 100 entérocytes. Le stade I désigne une muqueuse intestinale dont la structure est normale mais infiltrée par les LIE ; au stade II une hyperplasie des cryptes apparaît. Le stade III correspond à une atrophie villositaire en plus de l'hyperplasie, qui peut être partielle (IIIa), subtotale (IIIb) ou totale (IIIc). Enfin, le stade IV désigne une atrophie villositaire totale avec hypoplasie des cryptes (la muqueuse est plate).

Il existe aussi une autre classification, plus récente, et qui simplifie celle présentée ci-dessus. Il s'agit de la classification de Corazza, regroupant certains stades de la classification de Marsh-Oberhuber comme décrit dans le tableau ci-dessous (cf. Tableau 4 [48]). Il est important de ne pas débiter un RSG avant que la biopsie soit positive. Ce dernier peut en effet fausser les résultats du diagnostic (recherches des Ac ou biopsie) [30],[45].

Tableau 4 : Classifications de Marsh-Oberhuber et de Corazza [48]

Marsh-Oberhuber	Corazza	Villosités	Cryptes	Lymphocytes intra-épithéliaux
I	A	Normales	Normales	30/100 entérocytes
II		Normales	Hyperplasie	30/100 entérocytes
IIIa	B1	Atrophie partielle	Hyperplasie	30/100 entérocytes
IIIb		Atrophie subtotale	Hyperplasie	30/100 entérocytes
IIIc	B2	Atrophie totale	Hyperplasie	30/100 entérocytes
IV	/	Atrophie totale (muqueuse plate)	Hypoplasie	30/100 entérocytes

c) Les autres tests de diagnostic

D'autres tests existent, comme par exemple la recherche des Ac anti-gliadine (IgA ou IgG). Cependant, au vu de leur manque de sensibilité et de spécificité ils ne sont ni remboursés ni recommandés. Si la sérologie est négative et que la maladie cœliaque est toujours suspectée, il est possible de réaliser un génotypage des *HLA-DQ2* et *HLA-DQ8* avant de procéder à la biopsie intestinale [30],[45].

2. Examens complémentaires

Une fois le diagnostic posé, des examens complémentaires peuvent être réalisés. Généralement, un bilan sanguin (déficit vitaminiq, hémogramme, thyroïdostimuline, enzymes hépatiques) et une ostéodensitométrie sont effectués. Un dépistage de tous les proches du patient au 1^{er} degré est aussi recommandé [49].

3. Diagnostic d'une maladie cœliaque réfractaire

Concernant la MCR, les EMA et anti-TG2 sont négatifs. S'ils sont positifs, l'observance du patient au RSG devra être évaluée avant de poser le diagnostic de MCR [29]. Comme énoncé précédemment il existe deux types de MCR (I et II). Cette distinction est importante car la prise en charge n'est pas la même en fonction du type de MCR. Pour le diagnostic d'une MCR, un phénotypage est réalisé soit par immunohistochimie (> 50% de LIE CD3-/CD4-/CD8-) ou soit par cytométrie en flux (> 20-25%) afin de détecter le réarrangement du TCR (cf. Tableau 5). Physiologiquement pour que le complexe TCR-CD3 soit fonctionnel, les chaînes TCR- α et TCR- β doivent s'être associées avec les chaînes CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , et ζ . Il a été démontré que dans le cas d'une MCR de type II, toutes les chaînes citées sont présentes dans les LIE au niveau intracellulaire. Les dimères CD3 $\gamma\epsilon$, CD3 $\delta\epsilon$ et $\zeta\zeta$ sont assemblés normalement mais pas pour les chaînes TCR- α et TCR- β . La dimérisation défectueuse de ces deux dernières chaînes peut donc expliquer la perte de l'expression en surface du complexe TCR-CD3 chez les patients MCR II ou atteint d'un EATL [32],[50].

Tableau 5 : Critères de diagnostic de la maladie cœliaque réfractaire de type I et II

Critères cliniques	MCR type I	MCR type II
Immunophénotype anormal des LIE : CD3-/CD4-/CD8- soit > 50% immunohistochimie ou > 20-25% par cytométrie en flux	/	Oui
Réarrangement du TCR (γ ou δ)	/	Oui
Réponse clinique ou histologique aux corticoïdes ou autres immunosuppresseurs	Oui	Variable
Lymphomagénèse	Rare	Fréquent

F. Suivi médical

1. Généralités

Après le diagnostic de la pathologie un RSG est mis en place et un suivi médical est recommandé pour le patient. Lors du 3ème et du 6ème mois après le diagnostic, on effectue une sérologie, on évalue l’instauration du RSG et les symptômes du patient. Si lors du bilan initial des anomalies ont été détectées, des examens supplémentaires peuvent être réalisés afin d’observer leur évolution. À 1 an, les mêmes évaluations seront effectuées, ainsi qu’un nouveau bilan biologique, avec potentiellement une biopsie intestinale si les symptômes persistent. À 2 ans, toujours les mêmes évaluations avec en plus le dosage de la thyroïdostimuline (= TSH pour Thyroid Stimulating Hormone). À 3 ans, une ostéodensitométrie de contrôle peut être faite, puis tous les 2 à 5 ans selon la densité osseuse du patient. Tous les 1 à 2 ans il est recommandé de faire une sérologie afin de vérifier que l’alimentation du patient n’est pas contaminée par du gluten. Il est également recommandé de doser la TSH et d’avoir recours à un diététicien si nécessaire (cf. Figure 8 [51]) [49].



Figure 8 : Suivi médical de la maladie cœliaque [51]

Si des complications liées à la MC apparaissent (carences, thyroïdite de Hasimoto, etc.), il sera conseillé de faire le suivi de la pathologie plus régulièrement, tous les 3 à 6 mois. Pour l’instant une nouvelle biopsie intestinale n’est recommandée uniquement pour les patients chez qui les symptômes persistent malgré le RSG. Cependant, il serait intéressant pour le patient d’en refaire une même si les

symptômes ont disparu, afin d'observer si les villosités se sont bien reconstituées. La reconstitution des villosités peut avoir lieu jusqu'à 3 ans après la mise en place du RSG [23].

2. Chez les enfants

Pour les enfants, il n'y a pas de recommandations particulières qui ont été instaurées ou standardisées. Les enfants devraient être suivis 6 mois après le diagnostic et ensuite tous les ans pour contrôler l'amélioration symptomatique, l'observance au RSG, la normalisation des Ac et la qualité de vie. Comme pour les adultes, des prises de sang régulières doivent être faites, un contrôle de l'activité thyroïdienne doit être réalisé et une nouvelle biopsie intestinale de suivi après mise en place du RSG n'est pas nécessaire, sauf en cas de non-réponse au RSG [23],[52]. Les enfants ont un risque de retard de croissance ou de puberté (environ 20% d'entre eux), notamment chez ceux dont les dommages intestinaux sont importants. Habituellement si un retard de croissance a eu lieu, il est corrigé dans les six premiers mois après le diagnostic en cas de bonne observance au RSG. Si ce n'est pas le cas des examens plus approfondis doivent être réalisés (bilan endocrinien : hormone de croissance, recherche d'Ac anti-hypophyse). Concernant la densité osseuse, il n'y a pas de recommandation de la mesurer car chez les enfants, le métabolisme osseux est plus dynamique que pour les adultes. Une mesure de la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) est cependant conseillée si l'enfant n'a pas une bonne observance au RSG [52].

3. Les autotests

Il existe désormais des autotests pour la MC que l'on peut acheter en pharmacie. Ils permettent de détecter à domicile la présence des Ac mais ne permettent pas d'établir un diagnostic. Si le résultat est positif, les examens cités dans la partie précédente devront être réalisés afin de poser le diagnostic. En revanche ces tests peuvent être utiles dans le suivi du traitement de la maladie et évaluer l'observance du RSG. Ces autotests ne sont cependant pas remboursés. Au début du RSG il sera préférable de contrôler les Ac en laboratoire puisqu'il n'y a pas de résultats quantitatifs avec les autotests, et ne permettent donc pas d'évaluer la diminution des Ac [46]. Un résultat positif lors de l'utilisation de ces autotests pour le suivi de la maladie signifie qu'il y a une non-observance du RSG (de manière intentionnelle ou non). Dans ce cas, il est nécessaire d'évaluer son alimentation avec éventuellement l'aide d'un diététicien ou bien de consulter son médecin, notamment en cas de réapparition des symptômes. Il n'existe en France qu'un seul autotest qui répond aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) car il permet la détection des IgA anti-TG2 et un éventuel déficit en IgA totales (Gluten® du laboratoire AAZ®). Sans la mesure des IgA totales, le résultat peut être faussement négatif [46].

4. Suivi médical de la maladie cœliaque réfractaire

En cas de MCR, il est recommandé de réaliser une biopsie 3 mois après le début du traitement. Si une amélioration est observée, une biopsie devrait être répétée tous les ans ainsi que la quantification des LIE aberrants pour un bon suivi. Dans le cas où la MCR de type II a été diagnostiquée, il est important de faire une tomodensitométrie et/ou une IRM, suivie d'un PET-scan, ainsi qu'une endoscopie pour identifier la potentielle présence d'un lymphome intestinal et d'en faire le suivi régulièrement [23],[53].

G. Prévention

De nombreuses études ont été menées sur le type d'accouchement, l'allaitement, les infections GI, ou encore les antibiotiques, afin de savoir quelle est leur influence sur le risque de développer une MC. Ces études ont pour objectif d'identifier d'éventuels moyens de prévention de la maladie. Certaines études vont dans le même sens et sont encourageantes, mais d'autres sont contradictoires et ne confirment pas l'influence des éléments cités ci-dessus.

1. L'accouchement

Si on admet que le microbiote joue un rôle dans le développement de la MC, en théorie une naissance par césarienne devrait augmenter ce risque par rapport à une naissance par voie vaginale. En effet, la naissance par voie vaginale offre un meilleur microbiote à l'enfant puisqu'il est en contact avec le microbiote fécal et vaginal de la mère. Contrairement à la naissance par césarienne où l'enfant est en contact d'abord avec les microbes de l'environnement hospitalier (plus faible proportion en *Bifidobacterium* et *Bacterioides* et plus de *Clostridium*). Les différentes études sont contradictoires, même si certaines d'entre-elles démontrent que les naissances par césarienne pourraient augmenter le risque de MC [18].

2. L'allaitement

En théorie, l'allaitement pourrait être bénéfique dans la prévention de la MC, grâce à l'apport des IgA, lysosymes et lactoferrines. L'allaitement permettrait aussi de privilégier un meilleur microbiote intestinal. Il pourrait favoriser la tolérance des enfants envers le gluten par sa petite proportion se retrouvant dans le lait via l'alimentation de la mère. Certaines études sont contradictoires mais il semblerait que l'allaitement permet de prévenir une MC, et d'autant plus si cet allaitement est long [54].

3. L'introduction du gluten dans l'alimentation

Les études sur l'introduction du gluten dans l'alimentation de l'enfant n'ont pas de résultats concordants non plus. En 2008 l'ESPGHAN recommandait l'introduction du gluten entre 4 et 7 mois et de manière graduelle après la publication d'études montrant une diminution du risque de développer une MC si l'introduction du gluten se faisait pendant cette période. Au vu des nouvelles récentes études qui ne confirment pas cette diminution du risque de MC selon ce schéma, les recommandations ont à nouveau changé. Désormais, il est recommandé par l'ESPGHAN d'introduire le gluten progressivement entre 4 et 12 mois [54].

4. Les infections gastro-intestinales

D'après K. M. Kemppainen et al., chez les sujets génétiquement prédisposés, une infection GI pendant l'enfance augmente le risque de développer une MC dans les 3 mois suivants l'infection (adjusted HR = 1,33 ; IC95% = 1,11-1,59 ; p = 0,002). Ce risque est plus élevé si les enfants sont allaités moins de 4 mois (adjusted HR = 2,02 ; IC95% = 1,37-2,96) par rapport à ceux qui sont allaités plus longtemps. Le risque de développer une MC dans les 3 mois après une infection GI est aussi augmenté si l'enfant est né en hiver (adjusted HR = 1,56 ; IC95% = 1,21-2,02) par rapport à ceux nés en été (adjusted HR = 1,11 ; IC95% = 0,85-1,44) et semble d'autant plus élevé si l'introduction du gluten dans l'alimentation est opérée dans les 6 mois après la naissance (adjusted HR = 2,08 ; IC95% = 1,46-2,98). L'introduction du gluten dans l'alimentation ne présente pas un surrisque après une infection GI si elle est réalisée après les 6 premiers mois de l'enfant. De même si cette introduction du gluten se fait dans les 6 premiers mois, à condition que l'enfant soit né en été [55].

5. Les antibiotiques

Les études sur les antibiotiques sont aussi contradictoires et ne prouvent pas toutes que leur utilisation dans les premiers mois de la vie pourrait augmenter le risque de MC. D'autres études doivent être menées sur le sujet et notamment pour savoir quelles familles d'antibiotiques seraient le plus à risque ou non [18].

6. Vaccination

Comme énoncé précédemment, les infections par des rotavirus sont suspectées de favoriser le développement de la MC. C'est ainsi que plusieurs études ont été publiées, portant sur l'influence de la vaccination contre ces virus sur la maladie. Toutes ces études ne montrent pas une diminution significative entre une population vaccinée versus (vs) non-vaccinée. Cependant, le point faible étant qu'elles sont trop courtes et que l'évaluation post-vaccination est réalisée trop tôt (environ 5 ans) [56].

Une étude finlandaise réalisée sur une plus longue période a évalué l'effet de la vaccination par le vaccin Rotateq[®] vs placebo. La vaccination a eu lieu entre 2001 et 2003 (enfants âgés de 6 à 8 semaines) et l'évaluation post-vaccination en 2015 via un questionnaire envoyé aux parents. Sur les 19 133 participants, environ 30% ont répondu (5764, dont 3184 réellement vacciné). 48 cas de MC ont été répertoriés. La prévalence était significativement plus faible dans le groupe d'enfants vaccinés par rapport au groupe d'enfants ayant reçu le placebo (0,6% vs 1,11% ; $p = 0,027$). L'incidence cumulée est également plus faible chez les enfants vaccinés (cf. Figure 9 [57]). De plus, la moyenne d'âge du diagnostic a été retardée dans le groupe d'enfants vacciné (5,3 ans vs 7,2 ans). L'expérience ne permet pas en revanche de savoir si l'effet perdure dans le temps [57].

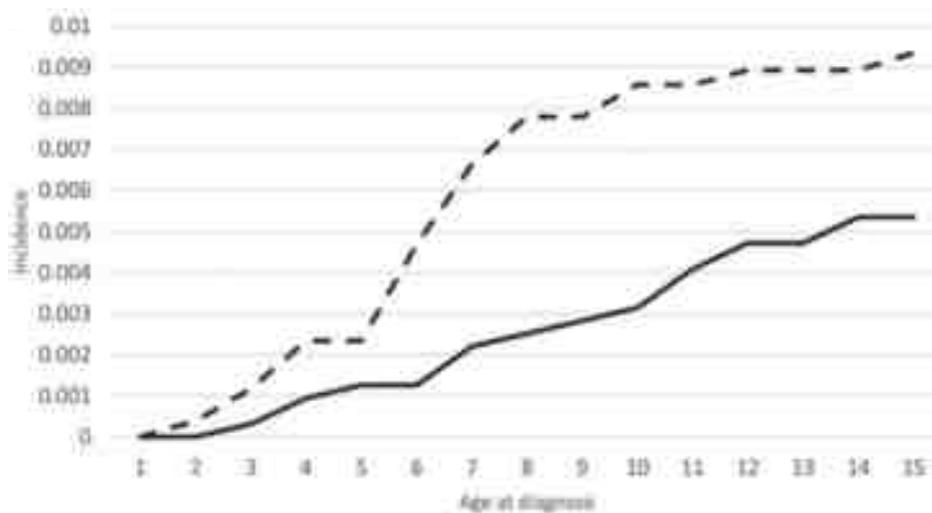


Figure 9 : Incidence cumulée chez les enfants vaccinés par Rotateq[®] et par le placebo [57]

Cette étude semble démontrer que la vaccination contre les rotavirus diminue le risque de développer une MC et de retarder son apparition. Il serait intéressant de réitérer l'expérience, avec plusieurs vaccins et sur une plus longue durée, d'autant plus qu'on ne sait pas pour le moment si cette potentielle protection persiste tout au long de la vie. Par ailleurs, l'Assurance Maladie rembourse depuis le 26 novembre 2022 les vaccinations contre les rotavirus (Rotateq[®] et Rotarix[®]) [58]. Les prescriptions de ces deux vaccins vont vraisemblablement augmenter en France et on pourra peut-être observer dans les prochaines années une diminution de l'incidence de MC chez les enfants.

III. TRAITEMENTS ACTUELS

A. Le régime sans gluten

Il n'y a pour le moment aucun médicament permettant de traiter la MC. Le seul traitement possible est de suivre un RSG. Étant donné que le gluten est à l'origine de cette pathologie et de l'inflammation intestinale, en arrêtant sa consommation, les symptômes régressent et on limite l'apparition de complications. Ce traitement est très contraignant à mettre en place. En effet ce régime doit se poursuivre toute la vie et être strict ; or, de nombreux aliments contiennent du gluten dans leur composition. C'est pour cela qu'il est fortement conseillé de consulter un diététicien pour mettre en place le RSG [59].

1. Les aliments interdits

Pour respecter le RSG, il est interdit de consommer les céréales contenant du gluten toxique, c'est-à-dire le blé et toutes ses variétés (blé dur, kamut, épeautre), le seigle et l'orge. Les hybrides issus de ces trois céréales sont également interdits, comme le triticales issu du croisement entre le blé et le seigle [59]. Il est possible de consommer de l'avoine, à condition qu'il soit pur. Cependant, la contamination croisée avec le blé est fréquente avec cette céréale, il n'est donc pas recommandé pour les patients cœliaques de la consommer [13], [1]. Pour ne pas oublier quelles céréales sont interdites à la consommation, un moyen mnémotechnique existe : SABOT (Seigle, Avoine, Blé, Orge, Triticale) (cf. Figure 10 [60]). Évidemment tous les aliments cuisinés à partir de ces céréales ne doivent pas être consommés. Cela concerne par exemple le pain, les viennoiseries, les pâtes en tout genre, le seitan, les bières, les aliments panés, etc. D'autres produits contiennent souvent du gluten : charcuteries, sucre glace, épices et condiments, levure chimique, médicaments (présence d'amidon), etc. Ces produits peuvent être consommés uniquement après contrôle de leur composition [59],[27]. Des fiches ou dépliants décrivent en détails quels sont les aliments autorisés, interdits, ou nécessitant d'un contrôle avant la consommation. On les retrouve par exemple sur le site de l'Association Française Des Intolérants au Gluten (AFDIAG), ou sur le site de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) [61],[62].



Figure 10 : Céréales SABOT à ne pas consommer lors d'un RSG [60]

2. Les aliments autorisés

D'autres féculents ne contenant pas de gluten sont consommables par les patients cœliaques et peuvent se substituer aux céréales SABOT, comme par exemple le sarrasin, les pommes de terre, le manioc, le maïs, le riz, le quinoa, etc. [59],[61],[62]. Un malade sur deux n'est pas observant de son RSG de manière volontaire ou non [1]. C'est pourquoi il est important de donner toutes les informations possibles aux patients une fois que la maladie est diagnostiquée.

Contrôler un produit pour s'assurer qu'il ne contient pas de gluten peut s'avérer compliqué pour les patients, notamment au début de la mise en place du RSG. Les étiquettes des produits sont évidemment présentes pour savoir si du gluten est contenu dedans, mais même avec elles, cela peut être fastidieux pour les patients. C'est pourquoi il est conseillé de consulter un diététicien pour mettre en place le RSG et apprendre à lire les étiquettes. Ci-contre, l'ensemble des termes que l'on peut retrouver sur une étiquette permettant de savoir si le produit contient du gluten ou non (cf. Figure 11 [61]).

AUTORIZÉS (ne contiennent pas de GLUTEN)	<ul style="list-style-type: none">• Acides aminés • Agar-agar • Algues • Amidon (sans autre précision) • Amidon modifié • Amidon transformé • Antioxydants • Arômes • Astringents • Béta-carotène • Carraghénanes • Cellulose • Colorants • Conservateurs • Dérivés • Dextrane • Emulsifiants • Edulcorants de goût • Extrait de levure • Extrait de malt • Extrait d'algues • Farine de quinoa et de sorgho • Féculé de pommes de terre • Ferments lactiques • Huiles • Gélatine alimentaire • Glucosyl et Silyp de Glucose • Glutamate • Gomme arabique • Gomme de guar • Gomme de xanthane • Gomme d'acacia • Graisse animale • Graisse végétale • Indigo • Lécithine • Macrocycliques • Oligosaccharides • Pectine • Polyols • Polyphosphates • Quinoline • Siérants ou liants stabilisants.
INTERDITS (contiennent du GLUTEN)	<ul style="list-style-type: none">• Amidon de blé • Amidon issu des céréales autorisées • Acides aminés végétaux • Acides aminés (sans autre précision) • Aromes • Blé ou froment • Epaisseurs (blé modifié) • Féculé de blé • Féculé (sans autre précision) • Gélatine non précisée • Kaniou® (blé sucré) • Malt • Matières amylopectines • Orzo • Pain azyme (farine de blé non levée) • Polyphosphates • Produits végétaux • Saigo • Vitamine (dérivé de blé et de sorgho) • Gluten • Dérivés protéiques.

Figure 11 : Apprendre à lire une étiquette de produits [61]

Plus facile pour le contrôle de son alimentation, un logo a été créé spécifiquement pour les patients cœliaques. Ce logo appelé « épi barré » (cf. Figure 12 [63]) indique aux consommateurs que le produit a une teneur en gluten inférieure à 20 mg/kg (20 ppm), soit une teneur identique à la mention « sans gluten ». Cette mention « sans gluten » n'oblige pas le fabricant à des contrôles réguliers, tandis que le logo « épi barré » exige une analyse des produits ainsi qu'un audit du site de fabrication annuellement. Ce logo est donc plus contraignant pour le fabricant et atteste d'une meilleure qualité des produits [63]. Quant à elle, la mention « très faible teneur en gluten » signifie que le produit contient du gluten à une teneur comprise entre 21 et 100 mg/kg (20-100 ppm). Cette mention reste déconseillée pour les patients cœliaques [59]. Les Produits Sans Gluten (PSG) peuvent être achetés sur internet, dans certaines pharmacies ou plus simplement en grandes surfaces.



Figure 12 : Logo sans gluten « épi barré » [63]

3. Qualités nutritionnelles du RSG

Étant donné que pour le moment le RSG est le seul traitement efficace pour la MC, il est judicieux de s'intéresser aux valeurs nutritionnelles de ce type de régime. De manière générale les personnes sous RSG ingèrent plus de lipides, sucres, Acides Gras Saturés (AGS) et moins d'oligo-éléments et de vitamines. Certains aliments de ce régime possèdent un indice glycémique plus élevé [64]. Les résultats obtenus dans différentes études montrent une certaine tendance, bien qu'ils ne soient pas généralisables à tous les produits qui sont sur le marché. Globalement les PSG ont une qualité nutritionnelle plus faible par rapport aux produits classiques équivalents. Cela concerne particulièrement les pâtes ou les farines par exemple. Il n'y a qu'environ 40% des PSG qui ont des qualités nutritionnelles correctes pour la santé. Le peu de PSG ayant une qualité nutritionnelle supérieure aux produits classiques sont les biscuits ou les croissants, c'est-à-dire des produits qui sont mauvais pour la santé, qu'ils contiennent du gluten ou non. Par exemple les produits de boulangerie ou les cookies sans gluten contiennent moins de cholestérol et de sucre que ceux avec gluten [65].

Quelques PSG ont présenté une plus grande proportion d'AGS, de sucre ou de sel (pâtes à pizza ou feuilletées, croissant). De plus, la quantité de fibre est globalement plus faible dans les PSG [65]. Or, la consommation adéquate de fibres permet la prévention de certains cancers (colon par exemple), diabète, obésité ou maladies cardiovasculaires [64]. Les PSG contiennent entre 30% à 69% moins de protéines par rapport aux produits classiques. Il en est ainsi car le gluten en est la principale source dans de nombreux produits à base de blé, d'orge ou de seigle. Non seulement l'élimination du gluten diminue la proportion de protéine, mais en plus elle change considérablement la texture des produits [65]. C'est d'ailleurs compréhensible si on se réfère à l'étymologie du mot gluten qui signifie « colle » ou « glu » en latin [66]. Les industriels ont donc dû mettre en œuvre de nouveaux procédés afin d'enlever le gluten tout en gardant la même texture, élasticité et goût des produits. Pour ce faire ils utilisent une combinaison d'amidon, de farine sans gluten (riz, maïs par exemple), d'hydrocolloïdes, de protéines et de glucose. C'est pour cela que les produits sont globalement de moins bonne qualité sur le plan nutritionnel [65]. Concernant les micronutriments, le RSG en est généralement plus pauvre. De nombreuses études montrent que les patients cœliaques n'ingèrent pas assez de fer, zinc, magnésium, calcium, vitamines D et B. Ils sont donc plus à risque d'avoir des déficits [64].

Pour se faire une idée de la composition des produits, on peut utiliser la plateforme Ciqual (Centre d'Information sur la Qualité des ALiments), gérée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) [67]. Ciqual est une table de composition nutritionnelle des aliments, faisant une moyenne de la composition des produits vendus sur le territoire français. Les produits suivants ne sont que des exemples, il ne faut donc pas les généraliser pour tous les produits.

Si l'on prend en exemple des pâtes sèches (cuites, non salées) et du pain, aliments de base en France, on peut donc observer qu'en moyenne pour ces produits, celui sans gluten contient moins de protéines ou de vitamines B9/B12, et plus de lipides, de cholestérol, et de sel par rapport à son équivalent avec gluten. Le pain sans gluten possède moins de fer, mais il se rattrape en contenant plus de calcium et de fibres que son homologue avec gluten. À l'inverse les pâtes sèches sans gluten contiennent moins de calcium et de fibres, et un peu plus de fer que son homologue avec gluten (cf. Tableau 6 [67]).

Tableau 6 : Composition nutritionnelle moyenne des pâtes sèches cuites non salées et du pain vendus en France [67]

Constituants	Pâtes sèches standard, cuites, non salées	Pâtes sèches sans gluten, cuites, non salées	Pain, aliment moyen	Pain, sans gluten
Protéines (g/100g)	4,38	3,25	9,01	2,75
Glucides (g/100g)	25	34,4	54,4	51,8
Lipides (g/100g)	0,55	1,1	1,61	3,3
AGS (g/100g)	0,11	0,29	0,37	1,24
AGMI (g/100g)	0,087	0,33	0,47	0,98
AGPI (g/100g)	0,2	0,38	0,61	0,82
Cholestérol (mg/100g)	1,27	7,08	/	4,53
Fibres (g/100g)	1,69	1	3,84	6,5
Calcium (mg/100g)	17	9,6	31,1	60
Fer (mg/100g)	0,43	0,48	1,25	0,5
Magnésium (mg/100g)	17	23	27,7	16
Potassium (mg/100g)	34	32	165	75
Sodium (mg/100g)	< 5	5,9	512	624
Vitamine B9 (µg/100g)	23,5	12,7	23	10,7
Vitamine B12 (µg/100g)	0,014	0,09	/	0,059

Pour illustrer cette différence de composition des aliments sans gluten vs avec gluten, on peut aussi se focaliser sur les farines. Pour ce faire, deux farines contenant du gluten (blé tendre et orge) et deux farines sans gluten (maïs et riz) ont été comparées en utilisant Ciqual. Les farines sans gluten ont dans cet exemple moins de protéines, fibres, calcium et fer. Les autres éléments sont à nuancer puisque les proportions de vitamines B9 ou de magnésium varient beaucoup d'une farine à l'autre par exemple (cf. Tableau 7 [67]).

Tableau 7 : Composition nutritionnelle moyenne de farines vendues en France [67]

Constituant	Farine de blé tendre (ou froment T80)	Farine d'orge	Farine de maïs	Farine de riz
Protéines (g/100g)	10,9	10,6	6,23	8
Glucides (g/100g)	73,2	64,5	78,1	73,9
Lipides (g/100g)	1,18	2,3	2,1	2,5
AGS (g/100g)	0,17	0,43	0,27	0,46
AGMI (g/100g)	0,11	0,23	0,48	0,97
AGPI (g/100g)	/	1,07	0,94	0,92
Cholestérol (mg/100g)	/	0	0	0
Fibres (g/100g)	4,2	8,85	2,55	3,3
Calcium (mg/100g)	25,4	27,5	4	9,5
Fer (mg/100g)	1,5	3,59	1,01	0,79
Magnésium (mg/100g)	45,6	92,5	32,5	110
Potassium (mg/100g)	206	335	105	270
Sodium (mg/100g)	< 2,72	3,25	1	< 5
Vitamine B9 (µg/100g)	53,8	8	34	25,1
Vitamine B12 (µg/100g)	/	0	0	0

Il y a quelques années, un engouement s'est créé autour des PSG sous prétexte qu'ils étaient meilleurs pour la santé par rapport à leurs homologues classiques. Ceci a permis de banaliser les PSG sur le marché et d'agrandir l'offre, augmentant les choix pour les malades cœliaques. Désormais on sait qu'ils ne sont pas meilleurs, pour certains ils sont même parfois pires. De ce fait, le RSG n'est pas recommandé pour les personnes saines. Seules les personnes ayant besoin de ce régime devraient l'employer, comme dans le cadre d'une MC. Au vu des résultats des différentes études, il est important d'encourager les patients cœliaques à ne pas uniquement consommer des PSG pour suivre son RSG. Il serait préférable d'incorporer dans son alimentation plus de nourriture ne contenant naturellement pas de gluten (fruits/légumes, quinoa, sarrasin, manioc, maïs, etc.) [65]. Ces différentes études prouvent que l'aide d'un diététicien serait idéal afin d'établir un RSG (choisir les bons produits, apprendre à lire les étiquettes, etc.).

4. Les aides à la mise en place du RSG

a) L'Association Française Des Intolérants Au Gluten

L'AFDIAG est une association dont le but est d'aider les patients à vivre et comprendre leur maladie. Elle organise de nombreuses activités, édite des brochures et permet de faire des rencontres entre patients afin d'échanger sur leur quotidien et de se sentir moins isolés. Elle propose par exemple pour les enfants des stages d'éducation nutritionnelle : apprentissage de la cuisine sans gluten, activités sportives, lecture d'étiquettes. Elle propose aussi des magazines, le répertoire des produits sans gluten (avec logo « épi barré »), un livret de recettes de cuisine ou des treks en France et à l'étranger [68].

b) Suivre son RSG à l'école

Pour les enfants qui ne peuvent pas rentrer chez eux pour le repas du midi, il est préférable de remplir le document de Projet d'Accueil Individualisé (PAI) (cf. Annexe 1 [69]). Il s'agit d'un document à destination de l'établissement scolaire (maternelle, collège, lycée) ou périscolaire (centres de loisirs, crèches) afin de formaliser les modalités du repas. Ce document doit être signé par l'établissement concerné, les parents et le médecin traitant de l'enfant [70]. Soit un repas spécifique sans gluten est préparé par l'établissement, soit les parents s'engagent à préparer un panier-repas sous leur entière responsabilité. Dans ce cas le PAI précise les modalités de transport, stockage et consommation [71].

c) Suivre son RSG à l'étranger

Lors des voyages à l'étranger suivre son RSG est d'autant plus compliqué. Pour améliorer l'observance lors d'un voyage le patient cœliaque doit s'informer auprès de son agence de voyage, compagnie aérienne, hôtels, etc, afin de savoir si des repas spécifiques peuvent y être consommés. Aux restaurants doivent être commandés uniquement des plats simples pour être sûr qu'il n'y ait pas de gluten dedans (riz, pommes de terre, viandes, poissons, légumes, etc.). Sur le site de l'Association Of European Coeliac Societies (AOECS) sont répertoriées les associations d'autres pays qui peuvent aider les touristes, de la même manière que le fait l'AFDIAG en France. Ne pas hésiter à emmener quelques aliments avant le départ en cas d'imprévu [72].

d) Aliments sans gluten et prise en charge

Désormais, l'alimentation sans gluten peut être prise en charge en partie par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM). Pour y avoir droit, il faut que la MC soit confirmée par une biopsie intestinale. La prise en charge par la CPAM est de 60% du montant du produit, et est plafonnée à 45,73 ou 33,54 euros par mois respectivement pour un adulte ou un enfant de moins de 10 ans. Pour avoir le remboursement il suffit d'envoyer à la CPAM, soit par courrier un formulaire avec les étiquettes des produits achetés, soit d'installer l'application Ameli sur son téléphone portable et de photographier les codes-barres (dans ce cas une conservation des codes-barres et des tickets de caisses pendant 2 ans est nécessaire en cas de contrôle) (cf. Annexe 2 et 3 [73]) [74].

5. L'observance au RSG

L'évaluation de l'observance au RSG est assez compliquée à mettre en œuvre. Selon les méthodes utilisées, les résultats ne sont pas les mêmes pour évaluer l'observance (Ig anti-TG2, questionnaires, peptides immunogènes du gluten dans les fèces, disparition des symptômes etc.). Ainsi, selon différentes études européennes, l'observance au RSG varie de 40% à 92% [75]. Par ailleurs, de nombreux facteurs influencent les patients pour la mise en œuvre d'un RSG correct. Malgré des résultats pouvant être différents selon les études, certaines tendances sont à noter. Le pourcentage de patient ayant une bonne observance augmente avec l'âge. À nuancer toutefois avec les adolescents, où l'observance est généralement plus faible par rapport à leur plus jeune âge. Ceci peut s'expliquer par le fait que les parents surveillent plus facilement leurs enfants lorsqu'ils sont petits qu'adolescents. Ces derniers peuvent plus facilement être tentés de consommer du gluten (volontairement ou non) lié à leur mode de vie (fêtes d'anniversaires, soirées entre amis, cantine à l'école, etc.). Les adultes quant à eux sont sans doute plus observants étant donné leur plus grande maturité. La non-observance au RSG est principalement due à l'aspect financier des produits sans gluten et à leur goût/texteure, à l'absence de symptômes (pas de motivation à continuer le RSG), et au manque d'information sur la pathologie/sur la lecture des étiquettes. De plus, les familles regrettent le manque de PSG disponibles dans les supermarchés et restaurants. Avoir un autre membre de la famille atteint de la MC ainsi qu'avoir un niveau éducatif plus élevé améliore l'observance des patients. On observe le même phénomène pour les enfants si le niveau éducatif de leur(s) parent(s) est plus élevé. Comme attendu, le recours à un diététicien améliore aussi l'observance des patients [75],[76],[77].

Malgré les efforts fournis pour éviter le gluten, il arrive parfois que les patients en ingèrent occasionnellement (ingestions non intentionnelles, contamination de l'alimentation). En se basant sur des questionnaires nutritionnels, des tests sérologiques et la détection de peptides de gluten (dans les fèces et urines), plusieurs études ont rapporté des expositions au gluten des patients cœliaques. Les résultats sont très variables selon les études, mais la proportion de patients concernés atteint jusqu'à 45% chez les enfants, 64% chez les adolescents et 69% chez les adultes [78]. Selon une enquête, l'exposition au gluten serait approximativement de 150 mg/j en cas de RSG non strictement suivi et de 7 mg/j si le régime est strictement suivi [79].

6. Les effets du RSG

S'il est correctement respecté, le RSG permet la résolution des symptômes (intestinaux et extra-intestinaux), de diminuer les Ac jusqu'à ce qu'ils soient indétectables et la reconstitution des villosités. Après quelques semaines, les symptômes disparaissent et la reconstitution de la muqueuse est complète au bout de 1 à 2 ans. Ce régime permet aussi de diminuer le risque de complications [23], de lymphomes, de fausses couches et de mortalité [43]. En revanche, les complications neurologiques ne sont pas influencées par le RSG, ni par les suppléments vitaminiques et ni par la guérison histologique de l'entéropathie [33]. Toutefois, le RSG peut être plus riche en aliment ayant un indice glycémique élevé, en lipides, en sucre et plus faible en fibres, ce qui augmente le risque de résistance à l'insuline, d'obésité et de maladies cardiovasculaires [64],[80].

A l'inverse, la non-observance du RSG est associée à une DMO avec un risque accru de fracture, d'infertilité et d'avortement spontané. La mortalité est augmentée en cas de non suivi du RSG, particulièrement pendant les trois premières années suivant le diagnostic. En effet la mortalité est augmentée chez les patients cœliaques avec un SMR de 2,0 (IC95% = 1,5-2,7, $p < 0,0001$). En cas de non-observance du RSG, la mortalité est bien plus élevée avec un SMR de 6,0 (IC95% = 4,0-8,8, $p < 0,0001$) alors qu'il n'est que de 0,5 en cas d'observance du RSG (IC95% = 0,2-1,1, $p < 0,16$) [43].

B. Prise en charge des complications

1. Les déficits

Selon les résultats des bilans sanguins il est possible de corriger les déficits en vitamines et en oligo-éléments [59]. Le déficit en fer est présent chez de nombreux patients, celui en zinc est très bien corrigé par le RSG (au bout d'un an de RSG) et ne nécessite pas de supplémentation [64],[38]. Le calcium et la vitamine D ne sont que normalisés 1 à 2 ans après la mise en place du RSG. Une supplémentation est nécessaire, notamment chez les patients dont la DMO est déjà diminuée. Le déficit en vitamine B9 diminue en même temps que l'entéropathie s'améliore, cependant un RSG est souvent pauvre en folate, c'est pourquoi une supplémentation est souvent nécessaire. Le déficit en vitamine B12 est généralement bien corrigé mais à court terme une supplémentation devrait tout de même être initiée. La surveillance de la vitamine B6 doit aussi être réalisée, un déficit est plus fréquemment observé chez les adultes que chez les enfants [38]. Il est important de noter qu'une bonne observance au RSG permet de diminuer les déficits des nutriments cités ci-dessus. En effet, leur absorption s'améliore au fur et à mesure que la muqueuse intestinale se restaure. L'absorption des nutriments est améliorée en cas de respect du RSG. Cependant, ce régime a quelques limites dans ses valeurs nutritionnelles comme énoncé précédemment, ce qui explique qu'un suivi régulier doit être réalisé [38],[81]. En effet, 40% des patients sous RSG ont un déficit en fer, 30% en vitamine B12, 20% en vitamine B9 (et en magnésium chez les enfants), 25% en vitamine D [81]. À noter cependant que dans la population générale le déficit en

vitamine D est déjà fréquent. Contrairement à Abdulbaqi Al-Toma et al. [38], le déficit en zinc concernerait jusqu'à 40% des patients sous RSG [81].

2. Constipation

Un RSG est aussi généralement plus faible en fibre qu'un régime classique. Ceci conduit à une augmentation des constipations, notamment chez les sujets féminins. Les fréquences d'indigestions et de douleurs abdominales sont doublées par rapport aux personnes non cœliaques (60% vs 29% ; $p < 0,04$) [38],[82]. Ces dernières décennies la quantité de fibres dans les produits sans gluten a augmenté, ce qui pourrait être bénéfique pour le microbiote intestinal des patients [81]. La prise en charge de la constipation est aussi nécessaire pour améliorer l'observance des patients.

3. La MCR

Pour la prise en charge de la MCR aucune recommandation n'a été écrite pour le moment. Les traitements se basent uniquement sur des cases reports ou sur quelques essais randomisés [53]. L'hospitalisation est parfois nécessaire pour surveiller l'observance au RSG et pour traiter la dénutrition et/ou déshydratation. La nutrition parentérale totale est nécessaire dans 28 à 60% des cas à cause de la perte de poids, de la dénutrition, de l'hypoprotéïnémie et de la stéatorrhée. Une correction des carences éventuelles doit aussi être effectuée. Le bénéfice du RSG dans la MCR n'est pas connu, cependant étant donné qu'il diminue la mortalité dans la MC classique, le RSG est recommandé pour la MCR [32],[53]. Le traitement de première intention est le budésonide pour la MCR I et II avec une réponse clinique de 92% et histologique de 89%. Dans la MCR II le budésonide permet une diminution des LIE dans 53% des cas. La prednisone peut aussi être utilisée pour la MCR I et II. En deuxième intention dans la MCR I peuvent être utilisés l'azathioprine ou l'infliximab par exemple. Cependant l'azathioprine doit être utilisée avec précaution car elle augmente le risque d'EATL. La tioguanine et la mesalamine peuvent aussi être employées. Si le budésonide ne fonctionne pas pour la MCR II, on utilise la cladribine, la fludarabine, la ciclosporine ou la pentostatine. Avec la cladribine on obtient une bonne réponse clinique (81%) et on diminue le risque d'EATL. Les chimiothérapies peuvent éventuellement être suivies d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Par exemple chez ceux où la cladribine ne fonctionne pas, l'utilisation d'une forte dose de chimiothérapie suivie de cette autogreffe a montré une réponse clinique de 85% et une survie à 4 ans estimée à 66% [53]. Quelques cases reports montrent également une efficacité du traitement par alemtuzumab pour traiter une MCR II [53],[83].

Tableau 8 : Options médicamenteuses pour la prise en charge de la MCR de type I et II [53]

Principes actifs	Mécanisme d'action	Type de MCR	Résultats
Budésonide	Effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Type I et II en première intention	Améliorations cliniques (92%) et histologiques (89%) + diminution des LIE pour la MCR II (dans 53% des cas)
Prednisone	Effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Type I et II (avec l'azathioprine)	/
Azathioprine	Antimétabolite (inhibe la synthèse des purines)	Type I en deuxième intention	Améliorations cliniques (100%) et histologiques (80%) si utilisée avec des corticoïdes
Infliximab	Ac anti-TNF- α	Type I en deuxième intention	Case reports
Tioguanine	Antimétabolite (inhibe la synthèse des purines)	Type I	Améliorations cliniques (83%) et histologiques (78%)
Mesalamine	Effet anti-inflammatoire	Type I	Améliorations cliniques (60%) et histologiques (66%)
Cladribine	Antimétabolite (inhibe l'ADN polymérase et la ribonucléotide réductase)	Type II	Améliorations cliniques (81%) et histologiques (47%)
Fludarabine	Antimétabolite (inhibe l'ADN polymérase et la ribonucléotide réductase)	Type II	Case reports
Ciclosporine A	Inhibition de la calcineurine	Type II	Améliorations cliniques (61%) et histologiques (61%)
Pentostatine	Inhibition de l'adénosine désaminase	Type II	Case reports
Alemtuzumab	Ac anti-CD52 des LT et LB	Type II	Case reports

4. La dermatite herpétiforme

Concernant la DH, des traitements médicamenteux existent. En première intention on utilise la dapsonne, un antibiotique ayant une efficacité sur le prurit et l'inflammation, mais qui présente de nombreux effets indésirables telles qu'une toxicité au niveau rénal ou pulmonaire, et d'un risque d'anémie hémolytique [84]. La dapsonne réduit les fonctions cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles par inhibition de leur chimiotactisme (empêche l'action d'une protéine G initiant la cascade de signalisation) et réduit l'activité des lysosomes [85],[86]. Ces effets sont doses dépendants. Une bonne observance au RSG permet sur le long terme de traiter la DH (en moyenne 2 ans pour que les lésions cutanées disparaissent complètement) [84]. Chez 38% des patients, le RSG permet de diminuer par deux la dose de dapsonne, et dans 47% des cas les patients peuvent même arrêter complètement leur traitement à la dapsonne. Cependant, 15% des patients ne seront pas capables de diminuer les doses de dapsonne malgré le RSG [87]. En cas d'intolérance à la dapsonne, la sulfapyridine ou la sulfasalazine sont des alternatives possibles mais des EI sont aussi à noter : anémie hémolytique, réactions d'hypersensitivité, protéinurie et cristallurie. Ces deux principes actifs réduisent aussi les fonctions

cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles avec une potentielle inhibition de la synthèse du leucotriène B4 (chimioattractant) [88]. Les corticoïdes par voie orale n'ont pas de grand intérêt au vu des résultats médiocres (d'autant plus avec tous les EI que l'on connaît), mais par voie topique ils sont utiles pour le prurit. Les antihistaminiques n'ont pas de grande efficacité, mais ceux de 3ème génération avec une activité spécifique sur les granulocytes éosinophiles peuvent aussi être utilisés pour le prurit [41],[84].

IV. LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le pharmacien d'officine a bien évidemment un rôle important dans la prévention et la prise en charge de la MC. Le rapport privilégié qu'il peut avoir avec ses patients, parfois plus important qu'avec les médecins, lui permet de prodiguer des conseils pertinents. Grâce à la grande confiance des Français envers les pharmaciens, ses conseils sont bien souvent attendus et entendus.

A. Améliorer l'observance au RSG

L'observance des patients à leur RSG peut être améliorée par le pharmacien. Ce dernier peut rappeler à ses patients quels sont les aliments qu'ils peuvent consommer ou non, proposer des PSG, leur donner des dépliants, leur faire découvrir le site de l'AFDIAG, etc. Le pharmacien peut également donner des conseils pour le respect du RSG à l'école ou lors d'un départ à l'étranger, et rappeler aux patients les modalités de prise en charge des PSG par la CPAM. Les patients cœliaques peuvent acheter en pharmacie des autotests dans le but de s'assurer qu'il n'y a pas de contamination au gluten dans leur alimentation. Le pharmacien intervient dans ce cadre pour expliquer aux patients comment utiliser l'autotest et lire le résultat (cf. Annexe 4 [89]).

B. Dispensation des médicaments

L'une des principales missions du pharmacien est de dispenser des médicaments en s'assurant de la sécurité pour son patient. Si le pharmacien a des informations sur le diagnostic de MC chez l'un de ses patients, il convient de vérifier si les médicaments prescrits/délivrés ne contiennent pas de gluten. Il existe actuellement un excipient à effet notoire pour les patients cœliaques qui est l'amidon de blé puisqu'il contient du gluten. Il ne possède pas de seuil et peut engendrer des intolérances en cas d'ingestion importante. Pour repérer des médicaments contenant du gluten, on peut s'aider de la base de données Thériaque. Cette dernière permet de rechercher par excipient les différentes spécialités qui en contiennent, ou bien de rechercher directement une spécialité et vérifier sa composition. À noter que plusieurs excipients sont en réalité considérés comme à effet notoire car regroupés dans « amidon de blé ». C'est le cas par exemple de la farine de blé, du blé tendre amidon, du blé tendre farine, de l'amidon E1450 sodium octenyl succinate et bien sûr du gluten [90],[91]. Le pharmacien peut donc substituer le médicament par un générique plutôt qu'un autre après vérification de sa composition.

Dans la pratique ce travail de recherche n'est pas systématiquement réalisé. Au vu des faibles quantités d'excipients présentées dans un comprimé (de l'ordre de quelques dizaines de mg), le patient n'encourt pas un risque important. Même si le patient prend tous les jours plusieurs médicaments contenant du gluten il lui sera impossible d'atteindre le seuil des 20 ppm. Cela dit il est préférable pour le patient de réduire au maximum sa consommation de gluten et le pharmacien peut y contribuer dans le cadre de la dispensation des médicaments.

De plus, le développement du Dossier Pharmaceutique et du Dossier Médical Partagé (récemment devenu Mon Espace Santé) permet aussi au pharmacien la dispensation de médicaments avec plus de sécurité et de surveillance. Par ailleurs, les logiciels d'aide à la dispensation permettent d'inscrire des allergies dans la fiche du patient [92]. Même si la MC n'est pas une allergie à proprement parler, le fait d'inscrire le gluten comme une allergie dans la fiche patient permet d'émettre une alerte sur l'écran lors de la saisie de l'ordonnance si le/les médicaments scannés contiennent du gluten. Cette fonction peut être très utile pour avertir le pharmacien que le médicament qu'il envisage de délivrer n'est peut-être pas le plus adéquat et de le substituer par un autre générique.

C. Prise en charge des symptômes à l'officine

1. Troubles digestifs

a) Diarrhées et constipations

En cas de diarrhées il est conseillé de boire de l'eau en quantité suffisante pour ne pas se déshydrater et d'utiliser des solutions de réhydratation si besoin, notamment chez les enfants. Adapter son alimentation est aussi nécessaire. Il faut privilégier les jus de fruits, les bouillons, les soupes, le riz, les bananes, les compotes, le pain, etc. et éviter les aliments riches en fibres (fruits, légumes), les plats épicés ou les boissons glacées. Les traitements médicamenteux ne devront en aucun cas remplacer les mesures hygiéno-diététiques. Ils se composent de ralentisseur du transit (lopéramide), d'antisécrétoire (racécadotril) ou d'un pansement digestif (diosmectite). Attention néanmoins au lopéramide qui peut facilement provoquer des constipations chez les patients car il diminue les contractions intestinales. Il est également déconseillé si la diarrhée s'accompagne d'autres symptômes.

Pour prévenir les constipations il faut avoir une activité physique régulière, avoir une alimentation équilibrée, et essayer d'aller aux toilettes à des heures régulières. Lors de la constipation il est conseillé de consommer des aliments riches en fibres (augmente la consistance des selles et l'eau au niveau du colon) et de boire beaucoup d'eau, de préférence riche en magnésium pour son rôle laxatif. Comme précédemment, les médicaments ne doivent pas remplacer les mesures hygiéno-diététiques. Si besoin on peut utiliser des laxatifs osmotiques (macrogol, lactulose, etc.), de lest (ispaghul, psyllium), lubrifiants (paraffine) ou par voie rectale (glycérine, hydrogénophosphate de sodium, etc.) si la constipation est d'origine rectale. En première intention on utilise les laxatifs osmotiques ou de lest. On déconseillera l'utilisation de laxatifs stimulants (bisacodyl, séné, cascara, etc.) dans le cadre d'une MC puisqu'ils sont irritants pour la muqueuse intestinale. Dans tous les cas ces médicaments ne doivent pas être pris de manière prolongée.

b) Nausées et douleurs abdominales

En cas de nausées/vomissements on évite la consommation d'alcool, de café, de tabac, d'aliments gras ou épicés. Il faut privilégier la prise de repas légers et rapprochés et boire suffisamment d'eau pour éviter la déshydratation. On évite aussi de s'allonger immédiatement après avoir mangé. Le seul traitement médicamenteux possible sans ordonnance est la métopimazine, et uniquement pour les personnes de plus de 6 ans.

Pour les douleurs abdominales on conseille de boire de l'eau, de manger en petite quantité, d'essayer de se détendre, et d'éviter les boissons gazeuses. Si les douleurs sont importantes il est possible de prendre un antalgique (paracétamol), des antispasmodiques (trimébutine, phloroglucinol) ou éventuellement un antifatulent (charbon actif, siméticone).

2. Aphtes

Des aphtes sont plus susceptibles d'apparaître chez les patients cœliaques par rapport à la population générale. Ils se caractérisent par une ulcération arrondie au niveau buccal (langue, intérieur des joues ou des lèvres). Ces ulcérations sont douloureuses et notamment lors du brossage des dents ou lors de la prise d'un repas. La guérison est spontanée, ne laisse pas de cicatrice et a lieu entre 10 et 15 jours. Des facteurs peuvent favoriser l'apparition des aphtes comme le stress, la fatigue, certains aliments (noix, cacahuètes, acidité, épicés, etc.), certains médicaments (AINS, biphosphonates, prise de corticoïde au long cours, etc.), ou la période de menstruation. Des aphtes récidivants peuvent également apparaître chez les patients cœliaques. Ils se caractérisent par plusieurs poussées d'aphtes par an. Ils seraient notamment liés à certaines carences (vitamine B12, fer) [93].

Pour les prévenir il faut éviter les aliments qui favorisent leur apparition et corriger les éventuelles carences. Lors des poussées il convient de privilégier des aliments froids (yaourt, glaces, etc.) pour diminuer la douleur. Même si les douleurs sont accrues lors du brossage des dents il est important de garder une bonne hygiène bucco-dentaire et d'utiliser une brosse à dents très souple si nécessaire. Si les douleurs sont vraiment importantes il est possible de prendre des antalgiques (paracétamol) ou un anesthésique local sur les lésions avant le repas. Il faut néanmoins rester prudent lors de l'utilisation d'un anesthésique local et ne pas l'appliquer sur une surface étendue au risque d'entraîner une gêne de la déglutition (fausses routes) ainsi que des morsures de la langue ou des joues. Pour les personnes à risques il est aussi possible d'utiliser un bain de bouche antiseptique afin d'éviter une contamination [94].

3. Fatigue

Pour lutter contre la fatigue il est nécessaire d'avoir une alimentation équilibrée, de manger à heures régulières et d'éviter le grignotage. Il peut être intéressant pour le patient de changer ses habitudes de vie et de faire par exemple plus de pauses à son travail pour marcher un peu, ralentir le rythme du quotidien, pratiquer une activité physique. Il est essentiel d'avoir une bonne nuit de sommeil réparatrice. Ainsi, on évite de se coucher tard et on privilégie des horaires de sommeil réguliers. En fin de journée on évite d'avoir un dîner copieux ou la consommation d'alcool. On déconseille également les excitants comme le tabac ou les boissons contenant de la caféine (café, thé, sodas). Avant de s'endormir on évite les écrans et on privilégie des activités calmes (lecture, écoute de musique douce/relaxante). Faire une sieste après le repas du midi peut être bénéfique dans certaines conditions. La sieste est bénéfique pour la digestion notamment car elle permet de diminuer le stress et de compenser un manque de sommeil nocturne. Cependant, elle doit impérativement se faire entre 12h et 15h et respecter une durée de 5 à 20 minutes maximum pour ne pas perturber le sommeil nocturne [95].

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas il est possible d'utiliser des compléments alimentaires (fer, magnésium en cas de déficit), de la vitamine C, de l'arginine. En phytothérapie on peut recourir aux plantes riches en caféine (café, thé, maté, guarana), en vitamine C (acérola, cynorrhodon) ou adaptogènes (ginseng, rhodiola, éléuthérocoque).

4. Ostéoporose

En cas d'ostéoporose il est nécessaire de privilégier les aliments riches en calcium (yaourt, lait, fromages, etc.) et en vitamine D (jaune d'œuf, champignons, poissons, chocolat noir, etc.). La consommation de protéines est aussi importante pour le bon fonctionnement des muscles (soutien du squelette) qui permettront de réduire le risque de chutes et donc de fractures. En revanche il faudra éviter le tabac, l'alcool et le café. Pour stimuler la synthèse de vitamine D on peut s'exposer au soleil 15 à 20 minutes par jour (surface équivalente à deux bras). La sédentarité est à éviter puisque le remodelage osseux est stimulé par l'activité physique.

Evidemment pour l'ensemble de ces symptômes, s'il n'y a pas d'améliorations au bout de quelques jours malgré le suivi des mesures hygiéno-diététiques et la prise de médicaments, il sera recommandé d'aller consulter un médecin.

V. TRAITEMENTS POTENTIELS

Suivre un RSG peut s'avérer compliqué, notamment chez les enfants et les adolescents. La non-observance au RSG altère considérablement la santé des patients cœliaques comme énoncé précédemment. Lorsqu'il est parfaitement bien suivi, le risque de carences n'est pas exclu et des contaminations de l'alimentation sont tout de même possibles. D'autant plus que même sous RSG les patients ne parviennent parfois pas à restaurer complètement leur muqueuse intestinale (environ 50% d'entre eux [96]). C'est pourquoi de nouveaux traitements sont à l'étude. Ils ont pour objectifs d'améliorer le quotidien et la qualité de vie de ces patients. À terme ces nouveaux traitements ont pour ambition d'éviter aux patients de suivre un RSG.

Pour simplifier, les différents principes actifs actuellement en étude peuvent être classés selon cinq grandes stratégies thérapeutiques. Ces stratégies thérapeutiques sont les suivantes : réduire la quantité de peptides de gluten dans le tube digestif, restaurer le microbiote intestinal, moduler la perméabilité intestinale, réduire l'effet immunostimulant du gluten et moduler la tolérance de l'organisme au gluten (cf. Figure 13 [21]).

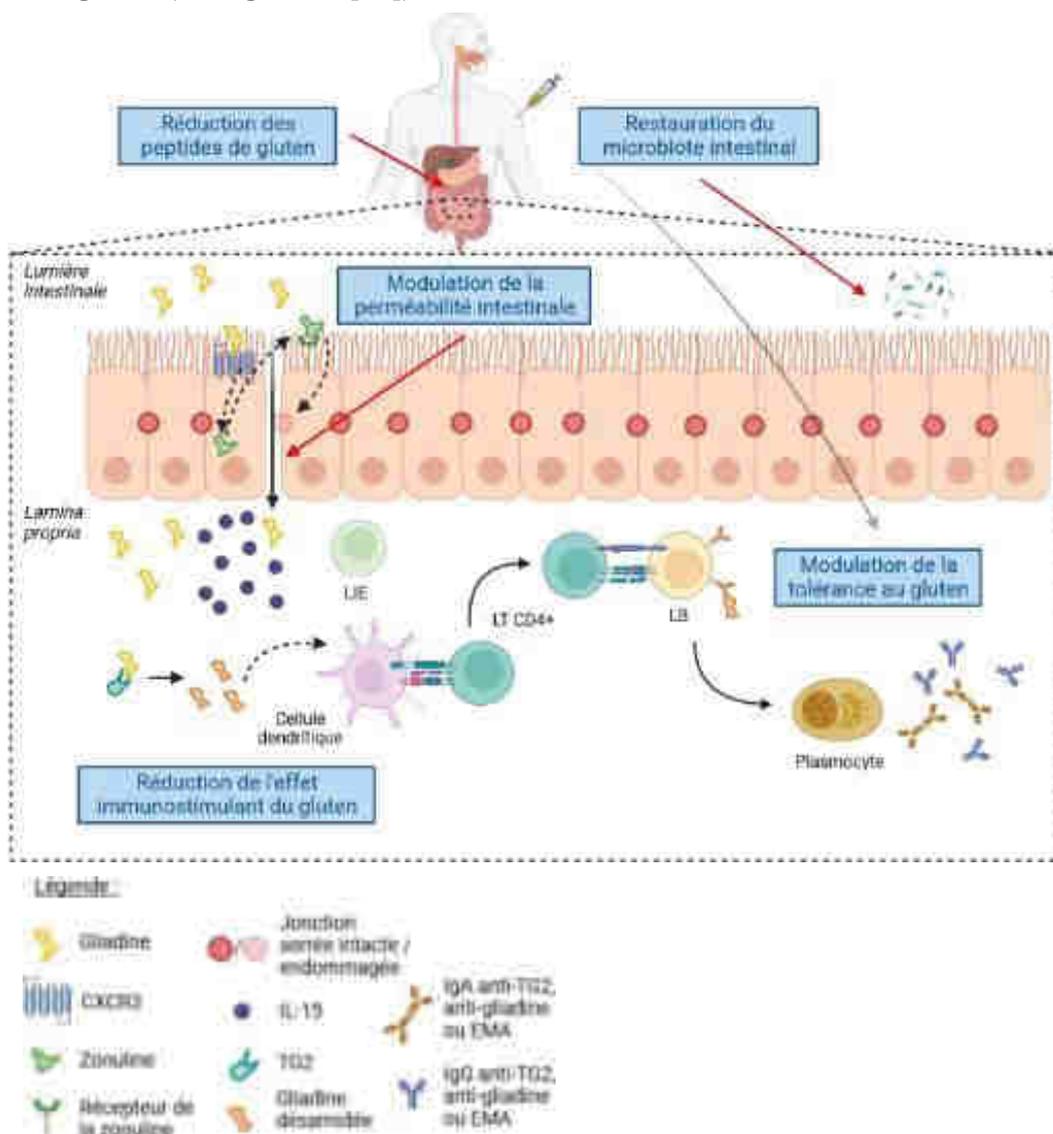


Figure 13 : Stratégies thérapeutiques en cours d'étude [21]

A. Réduction des peptides de gluten dans le tube digestif

1. Modification génétique des céréales contenant du gluten

Une des stratégies étudiées dans la prise en charge de la MC est la conception de céréales sans gluten par modification génétique. Le principe de cette stratégie repose donc toujours sur un RSG pour traiter les patients, mais ici le RSG ne passe pas par l'interdiction des aliments SABOT. En effet, les aliments SABOT seraient ici modifiés génétiquement pour ne plus contenir de gluten, ou du moins une proportion si infime qu'ils ne provoqueraient pas de réaction chez les patients cœliaques.

a) Croisements traditionnels des céréales

La modification génétique des plantes par l'Homme est en réalité très ancienne. Il y a 10 000 ans et le début de l'agriculture, l'Homme a empiriquement modifié les plantes qu'il cultivait en replantant uniquement les beaux grains. À la fin du XIX^{ème} siècle, les premiers croisements sont réalisés dans le but d'avoir des plantes plus résistantes et plus productives. Avec l'avancée des connaissances et des progrès technologiques, les croisements de plantes sont de plus en plus précis [97].

Le croisement traditionnel pour obtenir du froment (blé tendre) sans gluten apparaît très compliqué à mettre en œuvre. En effet le froment est hexaploïde, avec 20 à 30 gènes codant la gluténine et une centaine de gènes codant la gliadine, le tout réparti sur neuf loci différents. À l'inverse du froment, l'orge est beaucoup plus simple à modifier génétiquement par des croisements traditionnels, étant donné qu'il est diploïde, avec quatre familles de protéines hordéïnes (B, C, D et γ), dont les dominantes sont les hordéïnes B (13 gènes) et C (20-30 gènes). Plusieurs croisements ont dû être réalisés pour obtenir le plant d'orge sans gluten. Un premier croisement a été effectué entre un plant ne produisant pas d'hordéïnes B (Risø 56) et un autre ne produisant pas d'hordéïnes C (Risø 1508) (cf. Figure 14 [98]) (1). Le plant obtenu, nommé ULG 2.0 ne possède plus qu'environ 3% d'hordéïnes et la réaction immunitaire cœliaque a été diminuée par 20 par rapport aux plants sauvages. Ensuite ULG 2.0 a été croisé avec de l'orge ne produisant plus d'hordéïnes D (Sloop BC2) pour obtenir ULG 3.0 (2). Ce dernier ne contient plus qu'une très faible quantité d'hordéïnes, inférieures à 5 ppm, bien en-dessous de la réglementation concernant les produits sans gluten (< 20 ppm). Cependant la taille et le poids des graines étaient inférieurs aux plants sauvages et ne permettaient pas un maltage efficace. Les graines ULG 3.0 ont été améliorées grâce à un programme de croisement (3). Même si l'orge n'est pas la céréale la plus consommée, cela constitue tout de même une avancée majeure dans la prise en charge de la MC [98].

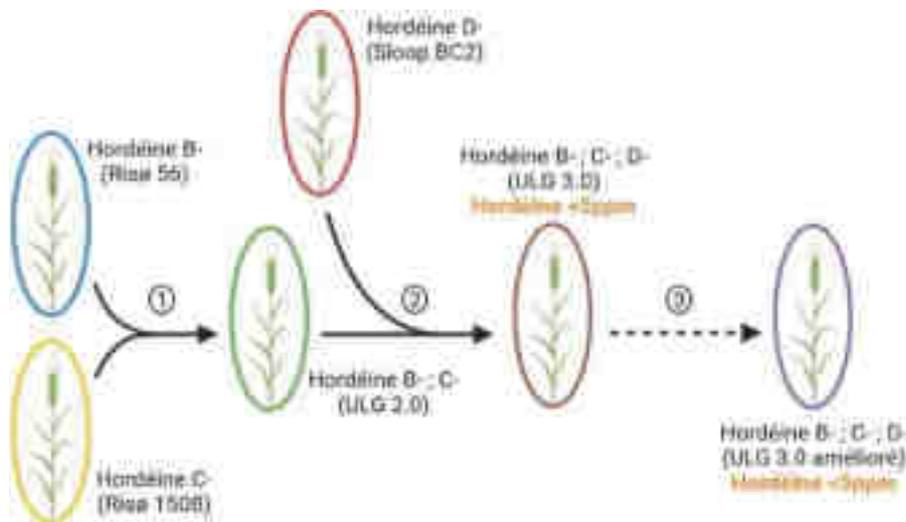


Figure 14 : Réduction de la production d'hordéines dans des plants d'orge par croisements successifs [98]

b) Nouvelles techniques de modification génétique

Les croisements traditionnels pour modifier le génome sont bien plus compliqués pour le froment comme énoncé précédemment. Grâce aux progrès technologiques dans le domaine de la génétique, de nouvelles méthodes peuvent être employées. Il est désormais possible d'utiliser des Acides RiboNucléiques interférents (ARNi). En apportant un ARNi spécifique d'un ARNm (ARN messenger), on peut inhiber la traduction de ce dernier. L'ARNi se lie au complexe RISC (RNA-Induced Silencing Complex), qui grâce à son activité endoribonucléasique, coupe l'ARNm cible (cf. Figure 15 [99]). On réduit ainsi la production de la protéine cible, qui serait évidemment la gliadine dans notre cas [100]. Cette méthode permet la réduction de la gliadine jusqu'à plus de 90% ($p = 0,001$) sans modifier la teneur en protéines ou en amidon [101]. L'utilisation de la technologie CRISPR/Cas9 (enzyme Cas9 associé au Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) est aussi une option. Cette technique associe un ARN guide, complémentaire à la séquence d'ADN cible, et une endonucléase Cas9 qui va exciser l'ADN (cf. Figure 16 [102]). L'objectif ici est de couper la séquence d'ADN codant pour les gliadines. L'expérience a été réalisée sur plusieurs lignées, et parmi le meilleur résultat, 35 gènes sur les 45 identifiés ont pu être excisés dans une lignée. L'immuno-réactivité de cette lignée a ainsi pu être diminuée de 85%. Les mutations apportées sont stables et se transmettent aux générations suivantes, ce qui est un avantage par rapport à la technique des ARNi. Cela n'a pas été fait dans les expériences citées ci-dessus, mais en plus d'exciser les gènes fortement immunogènes de la gliadine, il serait également envisageable de les remplacer par d'autres moins toxiques. Ces derniers auraient pour objectif d'apporter les propriétés du gluten sur la consistance des farines. Afin de diminuer davantage la teneur en gliadine, d'autres cycles de CRISPR/Cas9 sont toutefois nécessaires [103].

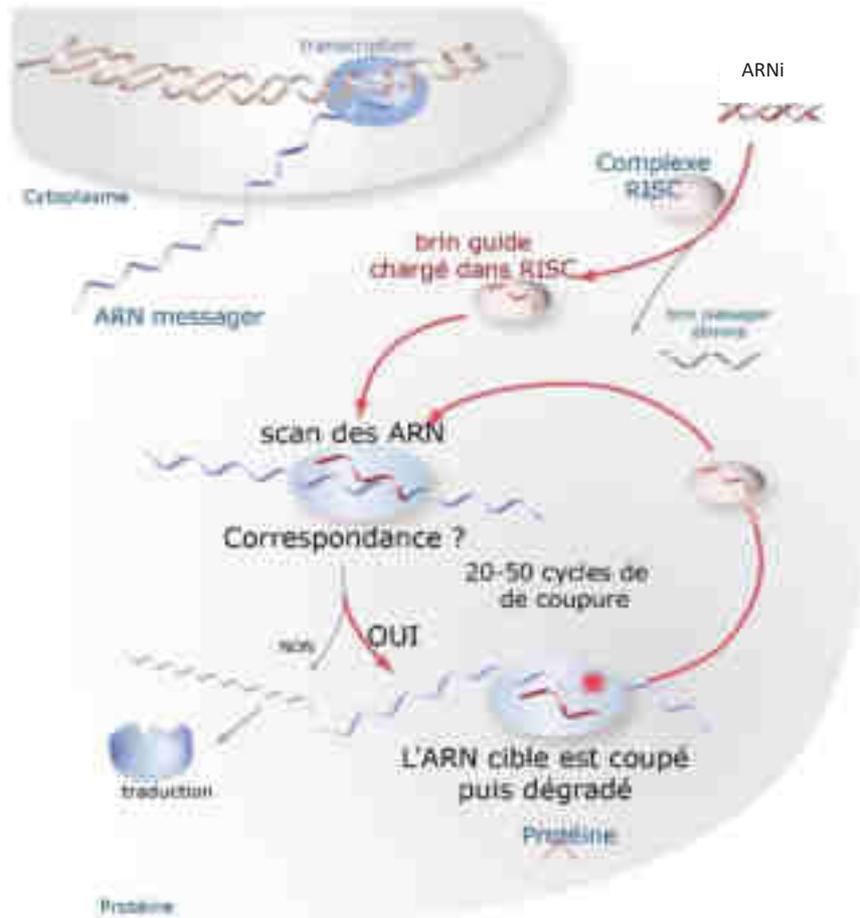


Figure 15 : Inhibition de la synthèse d'une protéine par ARNi [99]

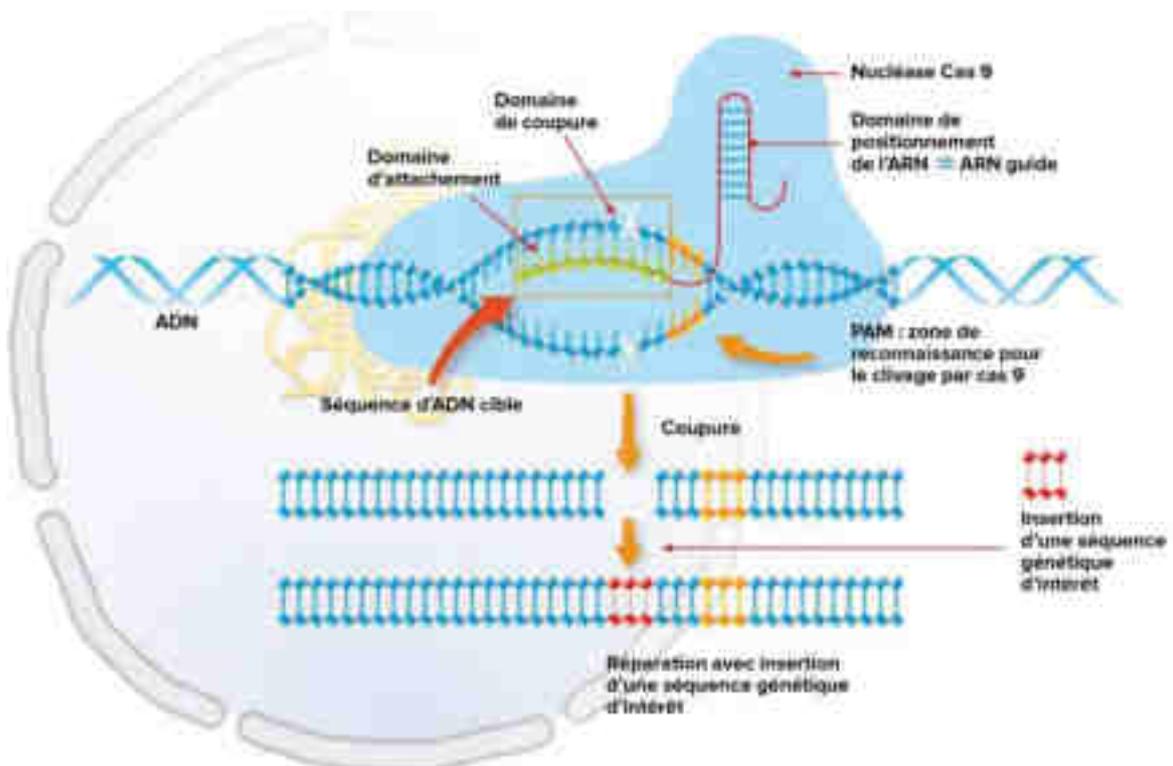


Figure 16 : Modification génétique par le système CRISPR/Cas9 [102]

La modification génétique des céréales contenant du gluten est une stratégie intéressante dans la prise en charge des patients cœliaques. En effet, elle permettrait une amélioration de l'observance du RSG puisque les patients pourraient à nouveau consommer des produits à base de céréales SABOT. Elle permettrait également aux patients d'avoir une alimentation plus équilibrée par rapport à la consommation des PSG actuellement commercialisés. Toutefois cette stratégie a quelques limites. Outre la question éthique que soulève l'utilisation de produits OGM (Organisme Génétiquement Modifié) dans l'alimentation humaine, la modification génétique des céréales n'empêche pas la contamination de l'alimentation par du gluten lors des différents processus de transformation des récoltes. Les patients atteints de MC risqueraient donc toujours d'être exposés au gluten.

2. Dégradation du gluten par des peptidases

Dans la partie précédente, la production de PSG à base de céréales génétiquement modifiées afin de ne plus contenir du gluten était traitée. Une autre alternative pour la production de ces PSG serait d'utiliser des céréales « classiques » mais d'éliminer le gluten du produit fini ou lors du processus de fabrication.

a) *Aspergillus niger* prolyl-endopeptidase

1) *Fabrication de produits sans gluten* :

Lors de la fabrication des bières, les différents processus pour obtenir le produit final permettent une élimination non négligeable du gluten. La quantité de gluten éliminée varie selon les bières. Dans l'étude de Lindsay J. *et al.*, après les étapes de brassage et de fermentation, il ne reste plus que 1,9% des prolamines contenues initialement ($6\ 832,3 \pm 61$ mg/kg vs $131,1 \pm 1$ mg/kg). Une protéolyse, une dénaturation et une précipitation des prolamines sont probablement à l'origine de ce phénomène. Cependant, cela ne suffit pas pour qualifier la bière de PSG puisqu'il doit y avoir une quantité de gluten inférieure à 20 mg/kg. Pour réduire davantage la quantité de gluten, il a été envisagé d'utiliser une prolyl-endopeptidase (PEP). Les PEP sont des protéines qui clivent les peptides au niveau des prolines. La PEP utilisée dans cette étude provient du micromycète *Aspergillus niger* et nommée AN-PEP (*Aspergillus niger* PEP). Avec l'ajout de 2,5 g/hL d'AN-PEP pendant la fermentation (incubation de 90h), il restait moins de $3,0 \pm 1,5$ mg/kg de prolamines, soit une quantité inférieure à 0,1% par rapport à la quantité initiale du moût (cf. Figure 17 [104]). Par ailleurs, l'AN-PEP a aussi été ajoutée dans deux bières différentes pour évaluer son efficacité dans des produits dont la fabrication est terminée (juste avant l'embouteillage). Dans la bière American IPA et American Lager, respectivement 90 et 78% des prolamines ont été éliminées après incubation de 90h avec 1,25 g/hL d'AN-PEP. Ceci démontre que dans le cas de bières, l'utilisation d'une peptidase peut se faire pendant ou après fabrication de la boisson [104].

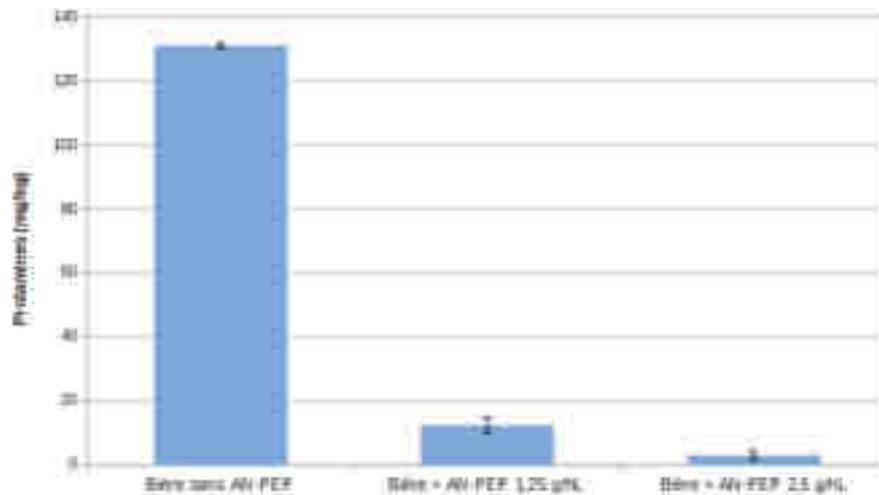


Figure 17 : Quantité en prolamines dans la bière après fermentation en fonction de l'ajout d'AN-PEP [104]

En ajoutant l'AN-PEP pendant la fermentation il a également été possible de produire du pain de seigle sans gluten (< 20 mg/kg), y compris lorsque la concentration initiale en gluten était élevée (80 000 mg/kg). De plus, l'AN-PEP n'a pas dégradé les micro-organismes du levain. Cependant les propriétés des pâtes sont altérées sans le gluten puisqu'après la cuisson les pains obtenus sont notamment moins fermes par rapport au pain avec gluten. Il est donc encore nécessaire d'ajouter à la préparation d'autres protéines ou des hydrocolloïdes pour remplacer le gluten [105].

2) Utilisation par voie orale :

Une autre solution serait non pas d'utiliser une peptidase pour la fabrication de PSG, mais de l'utiliser directement par voie orale. Le principe étant pour les patients de prendre cette peptidase *per os* en même temps que leurs repas. La peptidase doit dégrader assez rapidement le gluten avant qu'il n'arrive dans l'intestin et ne soit toxique pour les patients cœliaques. Il existe de nombreuses peptidases qui pourraient être intéressantes (végétales, fongiques, bactériennes) mais le problème est qu'elles doivent être capables de résister dans l'estomac (milieu très acide et présence d'enzymes). L'AN-PEP répond à ce critère. En effet l'AN-PEP supporte les milieux acides, elle est active dans un pH compris entre 2 et 8, avec une activité optimale dans un pH entre 4 et 5. L'enzyme n'est pas dégradée par la pepsine [79].

L'AN-PEP a été testée sur 18 patients atteints de Sensibilité au Gluten Non Cœliaque (SGNC). Chaque patient a consommé des repas contenant 0,5 g de gluten, soit avec un placebo, soit avec l'AN-PEP se présentant sous forme de comprimé de faible dosage (83 300 Protease Picomol International = PPI) ou de dosage plus fort (166 700 PPI) (1 PPI représente la quantité d'enzyme qui libère 1 pmol/s de p-nitroaniline). Les deux dosages d'AN-PEP ont diminué significativement la concentration de gluten dans l'estomac et dans le duodénum. Dans l'estomac elle a été diminuée de 88% ($p = 0,001$) et de 86% ($p = 0,001$) par rapport au placebo, respectivement pour la forte et faible dose d'AN-PEP, tandis que

dans le duodénum la diminution a été de 56% ($p = 0,019$) et 48% ($p = 0,015$) par rapport au placebo, respectivement pour la forte et faible dose d'AN-PEP (cf. figure 18 [79]) [79].

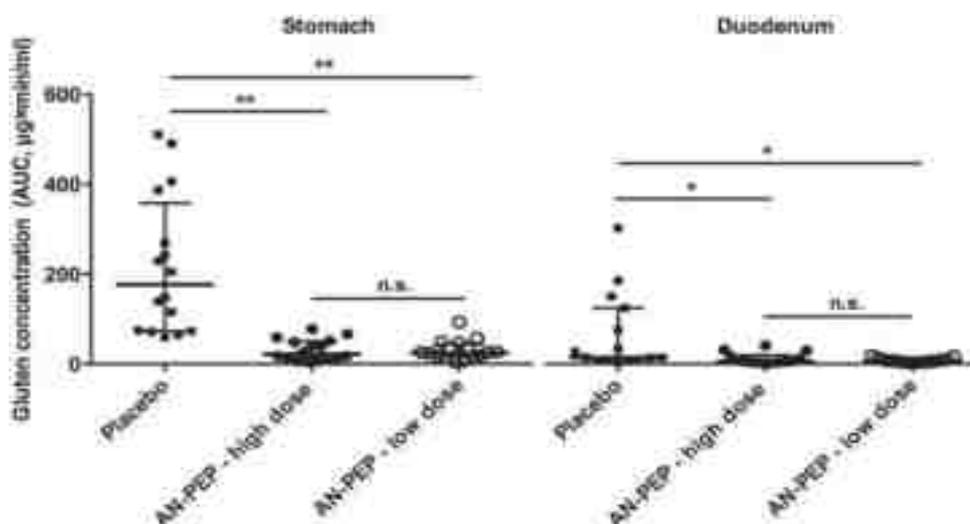


Figure 18 : $AUC_{0-180min}$ du gluten dans l'estomac et dans le duodénum en fonction de la prise de placebo ou d'AN-PEP à forte et faible dose [79]
 ** $p < 0,01$ et * $p < 0,05$

L'efficacité de l'AN-PEP *per os* a donc été prouvée lorsque le gluten est ingéré en petite dose. Dans cette étude une faible quantité de gluten a été choisie en référence aux patients suivant un RSG mais pour lesquels du gluten se retrouverait dans leur alimentation de manière non intentionnelle (contamination par exemple) [79]. Dans une précédente étude, l'AN-PEP a montré qu'elle pouvait dégrader une quantité plus importante de gluten (4 g) en *per os*. Cependant, dans cette étude le repas et l'enzyme étaient administrés chez les patients sous forme liquide à l'aide de sondes naso-gastriques et duodénales [106]. L'effet de l'enzyme y était donc maximisé. Suite aux différentes études sur l'AN-PEP, l'ANSES et l'EFSA (European Food Safety Authority) ont donné un avis positif sur l'utilisation de cette enzyme dans les compléments alimentaires. On peut citer par exemple GluteZym® (Biogena®) contenant 115 mg d'AN-PEP/gélule à prendre à chaque repas si besoin [107]. Néanmoins ces compléments alimentaires ne doivent en aucun cas se substituer à un RSG. Ces derniers servent à diminuer la toxicité du gluten en cas d'ingestion involontaire. Ils peuvent par exemple être utilisés lorsque le patient n'est pas complètement sûr de pouvoir suivre strictement son RSG (repas dans un restaurant, voyage à l'étranger, etc.).

b) ALV003

Un essai clinique de phase II utilisant la gluténase ALV003 a aussi été testé par voie orale. En réalité l'ALV003 est composée de deux protéases : ALV001 et ALV002. Ce sont deux protéases recombinantes. L'ALV001 est dérivée d'une protéase de l'orge tandis que l'ALV002 est dérivée d'une protéase de la bactérie *Sphingomonas capsulate*. La première clive les peptides de gluten au niveau des glutamines et la deuxième clive le produit obtenu par ALV001 au niveau des prolines. L'ALV003 est stable à un pH compris entre 3,5 et 5, correspondant au pH de l'estomac en post-prandial [108].

Des patients cœliaques ont été répartis en deux groupes. Ils ont été suivis pendant dix semaines dont six avec une ingestion de 2 g/j de gluten. Le premier groupe (n = 16) a été traité par l'ALV003 à un dosage de 900 mg et le deuxième (n = 18) par un placebo. Avant le traitement, le ratio hauteur des villosités-profondeur des cryptes (VHCD pour Villus Height to Crypt Depth Ratio) a pour moyenne 2,8 dans les deux groupes. Après les six semaines de traitement, on observe une diminution significative de ce ratio à 2,0 (p = 0,0007) dans le groupe placebo, correspondant à une dégradation de la muqueuse intestinale. Dans le groupe ALV003 on observe pour 13 des 16 patients aucune détérioration de la muqueuse intestinale avec un ratio moyen de 2,7 (p = 0,2499) (cf. Figure 19A [108]). Avant le traitement, la densité de LIE CD3+ était en moyenne de 57 et 61 cellules/mm (p = 0,4271) respectivement pour le groupe ALV003 et placebo. Après les six semaines de traitement on observe une augmentation significative dans le groupe placebo (p = 0,0002) mais pas dans le groupe ALV003 (p = 0,7912) (cf. Figure 19B [108]). Concernant les symptômes perçus par les patients, une amélioration du Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) a été observée après les six semaines (avant de revenir au niveau initial au bout de dix semaines), cependant aucune différence notable n'est apparue entre les deux groupes. Le GSRs est un questionnaire permettant d'évaluer les symptômes des patients sur la sphère GI : plus le score est élevé et plus les patients ont ressenti de l'inconfort digestif (cf. Annexe 5 [109]). On peut noter que l'ALV003 est globalement bien tolérée par les patients. Le peu d'effets indésirables sévères rencontrés pendant l'étude concernant des effets GI (diarrhées, douleurs abdominales) et peuvent être en partie imputés à l'ingestion de gluten [108].

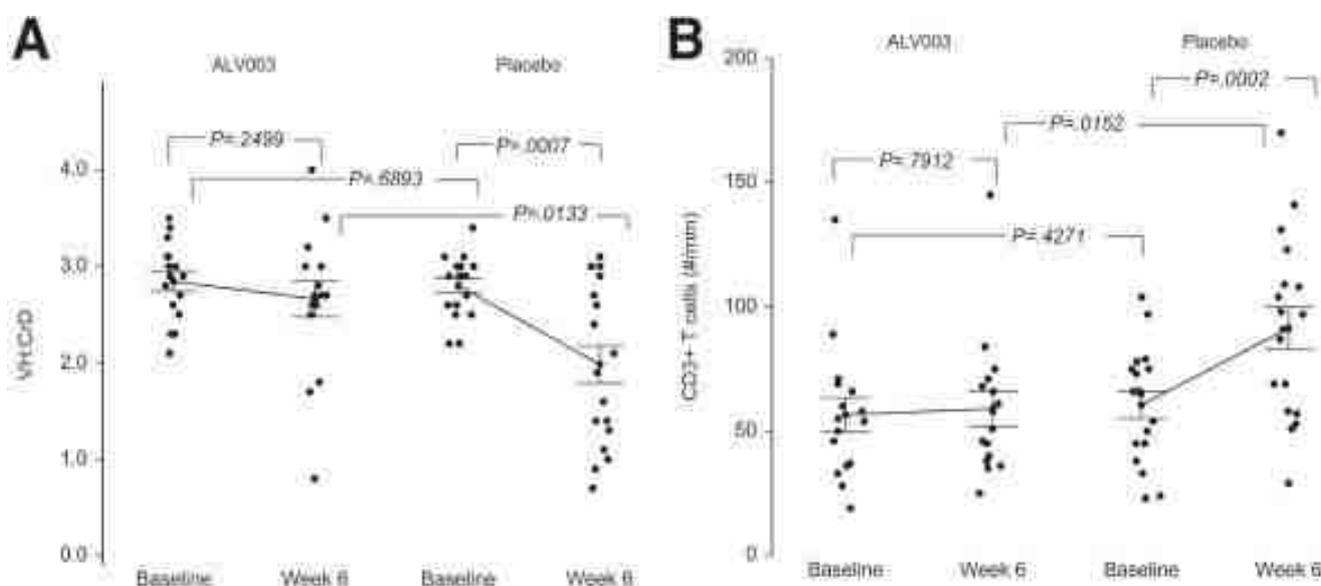


Figure 19 : VHCD (A) et densité en LIE CD3+ (B) dans le groupe ALV003 et placebo [108]
 VH:CrD = Villus Height to Crypt Depth Ratio

L'avantage de ces peptidases est qu'elles peuvent être employées lors de la fabrication de PSG et/ou par voie orale pour diminuer la toxicité du gluten. Cependant, l'utilisation par voie orale nécessite alors une observance importante du patient puisque la protéase devra être prise à chaque repas. Ce genre de médicament/complément alimentaire semble plus adéquat dans le cadre d'un traitement d'appoint au RSG, par exemple lorsque le patient n'est pas complètement sûr de pouvoir suivre strictement son régime (repas dans un restaurant, voyage à l'étranger, etc.). L'utilisation de ces protéases pour la fabrication de PSG semble être plus intéressante, car elle permet aux patients cœliaques de pouvoir consommer à nouveau des aliments contenant des céréales SABOT. Uniquement deux peptidases ont été présentées dans ce mémoire mais il faut savoir qu'il en existe beaucoup d'autres. Des dizaines d'autres peptidases sont testées (d'origines bactériennes, fongiques, végétales) et pourraient potentiellement être utilisées dans les années à venir.

3. Réduction de la toxicité du gluten à l'aide d'anticorps

Outre l'utilisation de peptidases pour diminuer la toxicité du gluten, des Ig sont actuellement étudiées afin de neutraliser le gluten avant qu'il n'induit une réponse inflammatoire. Les Ig dérivées des jaunes d'œufs de poules semblent les mieux appropriées puisqu'elles peuvent être obtenues en grande quantité et sont donc plus rentables. De plus, les complexes immuns de ces Ig ne sont pas absorbés lorsqu'ils sont pris par voie orale et ne produisent pas de réponse immunitaire. Chez les souris, des essais pré-cliniques suggèrent que les Ig polyclonales anti-gliadine dérivées de jaunes d'œufs de poules (nommée AGY) peuvent neutraliser toutes les prolamines (induisant une MC) grâce à leur réactivité croisée. Pour le moment, des essais cliniques de phase II sont en cours et uniquement les résultats de phase I sont disponibles. Dix patients sous RSG (depuis six mois minimum mais ayant régulièrement des symptômes) ont été suivis pendant six semaines : deux semaines de rodage et quatre semaines de traitement. L'AGY utilisée était sous forme de gélules dosées à 500 mg, en sachant qu'1 g d'AGY permet de neutraliser 5 g de gliadine. Cette dose a été choisie pour protéger le patient d'une exposition involontaire au gluten [110].

Chaque patient était invité à prendre à chaque repas deux gélules d'AGY avec un maximum de dix gélules par jour, ceci permettant aux patients de suivre leur régime habituel. On constate une diminution de la prise d'AGY à la fin du traitement. En effet, la moyenne de gélules prises par les patients est 7,1 gélules par jour lors de la première semaine et de 6,1 pour les deux dernières semaines. Les patients ont été interrogés quotidiennement afin d'évaluer leurs symptômes tout au long de l'étude. Aucun effet indésirable grave n'est apparu pendant le traitement. Les symptômes n'ont pas été aggravés et pour certains une tendance à l'amélioration est à noter. Les symptômes les plus fréquents (> 20%) étaient la fatigue, des céphalées, des ballonnements et des douleurs abdominales. Par rapport au début de l'étude, la fréquence de certains symptômes a diminué (cf. Figure 20 [110]). Malgré l'information donnée aux patients de continuer à suivre le RSG comme à leurs habitudes, certains ont décidé de

consommer des produits contenant du gluten pendant l'étude. Toutefois les résultats obtenus ne diffèrent pas des autres participants. Comme attendu pour des patients sous RSG, tous les participants avaient au début de l'étude un taux d'IgA anti-TG2 normal (< 8 U/mL). On observe tout de même une diminution des IgA anti-TG2 à la fin du traitement, ainsi que pour les IgG anti-TG2. Idem pour les IgA et IgG anti-gliadine (cf. Tableau 9 [110]). On observe aussi globalement une diminution du Lactulose-to-Mannitol ratio (LAMA ratio) chez les patients, y compris chez ceux où ce ratio était plus élevé au début de l'étude, attestant d'une moindre perméabilité intestinale à la fin du traitement (cf. Tableau 10 [110]) [110]. En effet, le mannitol est physiologiquement absorbé par l'intestin par passage paracellulaire, contrairement au lactulose. Lorsque que le ratio lactulose/mannitol augmente, cela correspond à une plus grande absorption du lactulose par passage paracellulaire, liée à la perméabilité intestinale qui est accrue.

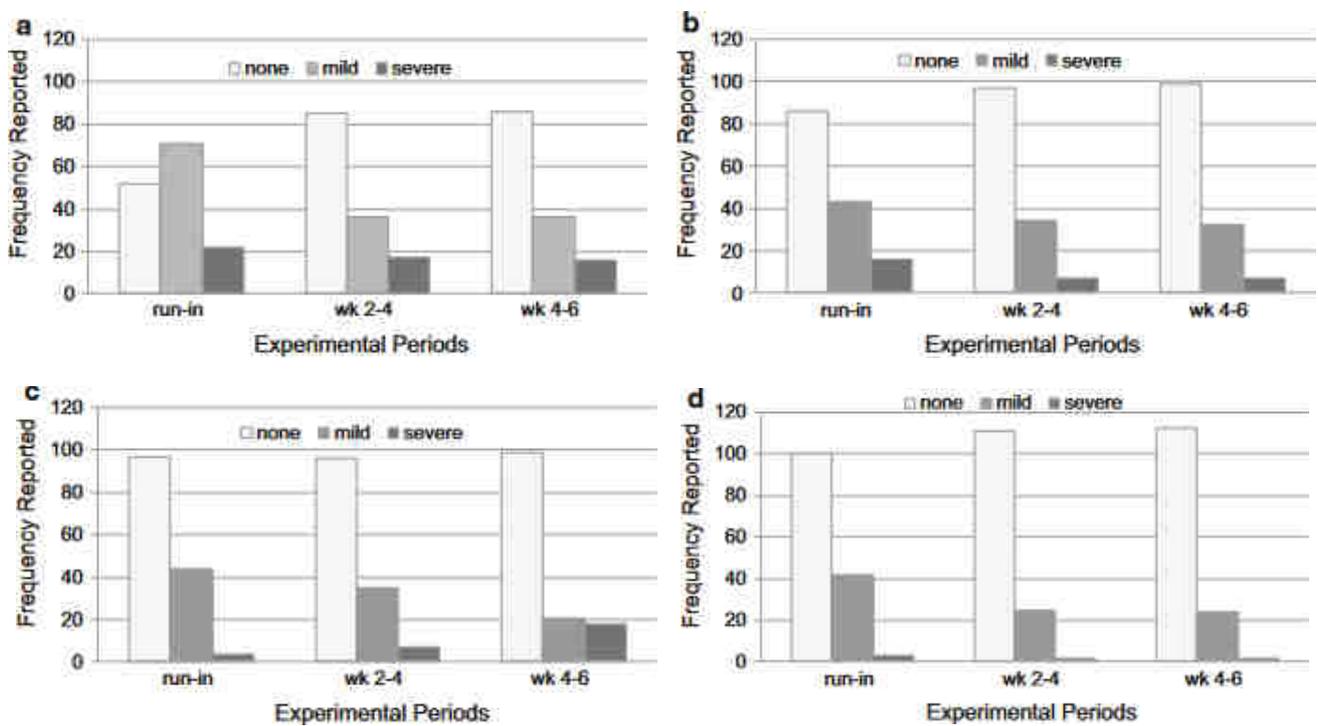


Figure 20 : Amélioration des symptômes les plus fréquemment retrouvés [110]

(a) fatigue ($p = 0,001$) ; (b) céphalées ($p = 0,053$) ; (c) douleurs abdominales (non significatif) ; (d) ballonnements (non significatif)

Tableau 9 : IgA et IgG anti-TG2/gliadine avant et après traitement [110]

Anticorps	Moment de la mesure	Concentration (U/mL)	p
IgA anti-TG2	Avant traitement	1,538	0,005
	Après traitement	0,922	
IgG anti-TG2	Avant traitement	0,742	0,005
	Après traitement	0,353	
IgA anti-gliadine	Avant traitement	11,088	0,005
	Après traitement	6,544	
IgG anti-gliadine	Avant traitement	11,026	0,028
	Après traitement	7,043	

Tableau 10 : LAMA ratio avant et après traitement [110] – L:M = LAMA ratio

ID no.	102	104	105	106	107	108	109	110	1011
Baseline L:M	0.023	0.055	0.015	0.021	0.032	0.032	0.031	0.054	0.028
Week 6 L:M	0.017	0.022	0.018	0.018	0.018	0.024	0.031	0.020	0.032

Cette étude ne possédant qu'un faible nombre de participants et dans un seul groupe (pas de comparaison à un placebo ou autre traitement), il est compliqué d'interpréter plus en détails ces résultats. Ceux obtenus jusqu'à présent sont intéressants mais ceux de l'essai clinique de phase II qui est actuellement en cours permettront de mieux apprécier l'efficacité de ces anticorps dans le traitement d'une MC.

4. Complexer le gluten

Une autre approche actuellement étudiée est l'utilisation de polymère dans le but de complexer le gluten et ainsi diminuer sa toxicité pour les patients. Le polymère étudié est le poly(hydroxyethyl methacrylate-co-styrene sulfonate) (P(HEMA-co-SS)) (cf. Figure 21 [111]). La gliadine est peu soluble dans l'eau avec un point isoélectrique à un pH de 6. Dans l'estomac la gliadine est chargée positivement, mais une fois dans l'intestin (pH entre 5,5 et 7) elle devient neutre et très hydrophobe. Pour maximiser l'affinité à la gliadine, le SS a été ajouté à l'HEMA, augmentant la stabilité du complexe sur une plus grande plage de pH. Le SS est capable d'avoir des interactions électrostatiques et hydrophobes avec la gliadine tandis que l'HEMA est plutôt hydrophile et capable de former des liaisons hydrogène. Le polymère ainsi créé a démontré qu'il est capable de complexer la gliadine (jusqu'à 70%) et de contrecarrer l'effet du gluten sur l'épithélium intestinal *in vitro*. Son utilisation à de très fortes doses chez des souris n'a montré aucun EI majeur (830 mg/kg/j pendant 22 jours). Il n'est d'ailleurs que très peu absorbé par l'organisme (2% sont retrouvés dans les urines et 98% dans les fèces) [112].

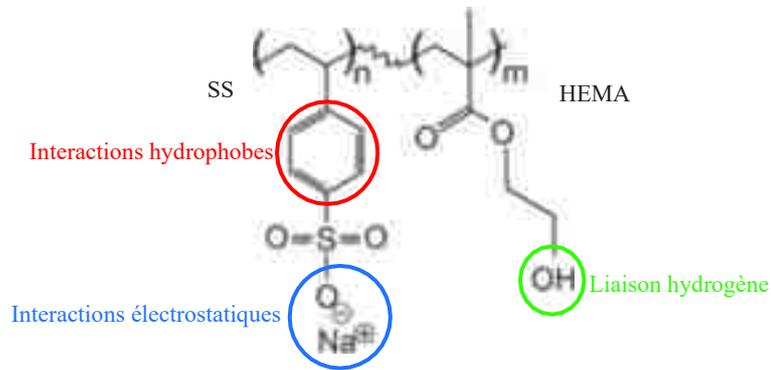


Figure 21 : Structure du P(HEMA-co-SS) [111]

Des tests ont été menés *in vivo* sur des souris transgéniques (HLA-HCD4/DQ8) sensibilisées au gluten pour une unique provocation au gluten. Dans une première expérience, le groupe contrôle positif a reçu un mélange composé de 2 mg d'albumine de sérum bovin, 2 mg d'amidon de blé, et 2 mg de gluten dissous dans de l'acide acétique (0,02 mol/L). Deux groupes « traitement » ont reçu en plus le P(HEMA-co-SS). Un avec une dose élevée à 4 mg, et un autre avec une dose plus faible à 1 mg. Un groupe avec 4 mg de P(HEMA-co-SS) et 4 mg de gluten a aussi été testé. Le polymère a été administré cinq minutes avant le mélange contenant le gluten. Ils ont observé que le flux $^{51}\text{Cr-EDTA}$, un marqueur de la perméabilité paracellulaire, est augmenté ainsi que la conductance intestinale chez les souris sensibilisées. L'effet provoqué par le gluten chez les souris traitées par le polymère à haute dose a été normalisé, même lorsqu'il y avait administration de nourriture additionnelle. La même tendance a été observée pour le polymère à faible dose mais pas de manière significative (cf. Figure 22 [113]). Lorsque la quantité de gluten est doublée, on observe la même tendance mais significative uniquement pour le flux $^{51}\text{Cr-EDTA}$ [113].

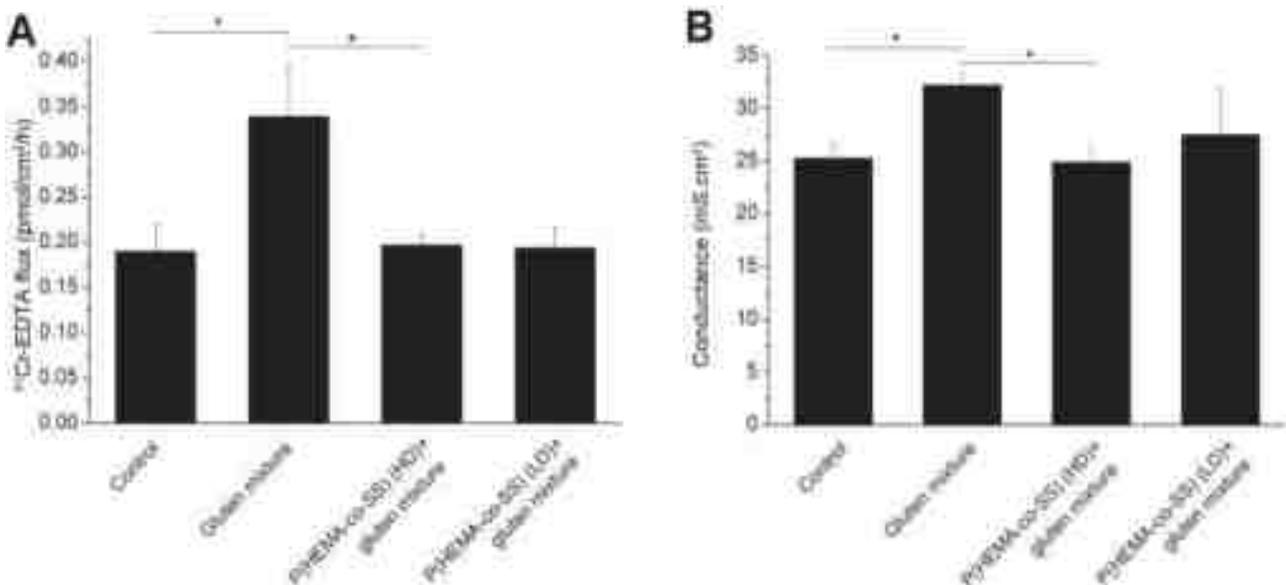


Figure 69 : Flux $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (A) et conductance intestinale (B) lors d'une seule provocation au gluten chez des souris sensibilisées, avec ou sans administration du P(HEMA-co-SS) [113]

A* $p \leq 0,02$ et B* $p \leq 0,01$

Pour évaluer l'effet immunomodulateur du polymère, des splénocytes des souris ont été prélevés. Ils ont ensuite été incubés avec de la gliadine et le surnageant a été analysé pour mesurer l'IL-10, le TNF- α et le Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), une chimiokine qui prolonge la survie des lymphocytes. Avec le polymère, la production d'IL-10 est encore plus prononcée, le TNF- α est diminué de 55% et le MCP-1 est aussi diminué ($p < 0,001$) (cf. Figure 23 [113]). Cette production d'IL-10 par les splénocytes est encore mal comprise [113].

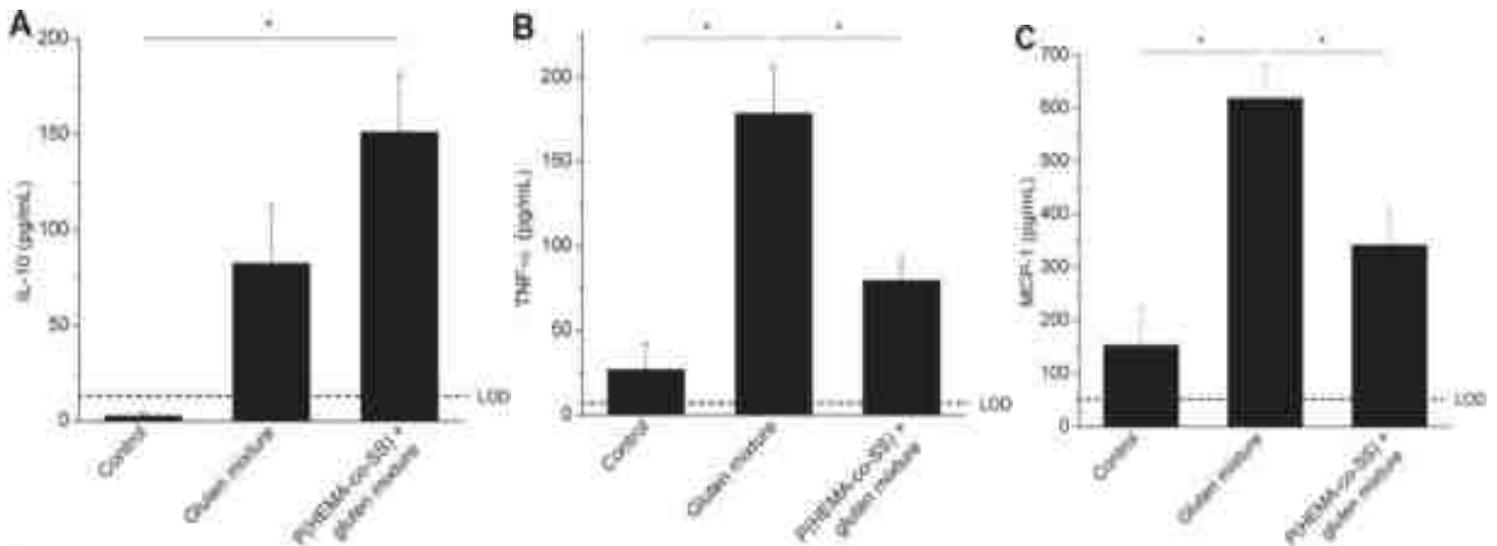


Figure 23 : Effets immunomodulateurs du P(HEMA-co-SS) sur l'IL-10 (A), le TNF- α (B) et le MCP-1 (C) produit par les splénocytes de souris sensibilisées au gluten [113]

* $p \leq 0,001$; $LOD_{IL-10} = 17.5$ pg/mL ; $LOD_{TNF-\alpha} = 7.3$ pg/mL ; $LOD_{MCP-1} = 52.7$ pg/mL)

Des souris transgéniques (HLA-HCD4/DQ8) ont aussi eu plusieurs provocations au gluten afin d'évaluer l'efficacité du polymère dans le temps. Une semaine après la dernière sensibilisation, elles ont subi des provocations deux fois par jour, trois fois par semaine et pendant trois semaines. Le groupe contrôle positif ($n = 10$) a reçu le mélange de 2 mg d'albumine de sérum bovin, 2 mg d'amidon de blé, et 2 mg de gluten dissous dans de l'acide acétique (0,02 mol/L). Le groupe « traitement » ($n = 10$) a en plus reçu le polymère dosé à 4 mg, cinq minutes avant le mélange contenant le gluten. Le groupe contrôle négatif ($n = 10$, souris non sensibilisées) a reçu uniquement le mélange amidon/albumine. On observe la même tendance qu'avec l'expérience précédente concernant le flux $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (non significatif) et la conductance (significatif). De plus on observe la normalisation des IgA anti-gliadine (cf. Figure 24 [113]). Dans le groupe contrôle positif on remarque aussi une diminution du VHCD ($5,96 \pm 1,23$ pour le groupe contrôle négatif vs $2,58 \pm 0,43$ pour le groupe contrôle positif). Ceci n'avait pas été observé lors de l'exposition unique au gluten. L'utilisation du P(HEMA-co-SS) a atténué cette diminution du VHCD ($4,89 \pm 1,51$; $p < 0,05$) ce qui peut montrer un potentiel thérapeutique bénéfique pour les patients (cf. Figure 25 [113]). Aucun signe de toxicité n'a été observé [113]. De plus, le polymère a la capacité de réduire l'augmentation des LIE CD3 $^{+}$ induite par la gliadine, comme démontré dans une précédente étude (cf. Figure 26 [112]) [112].

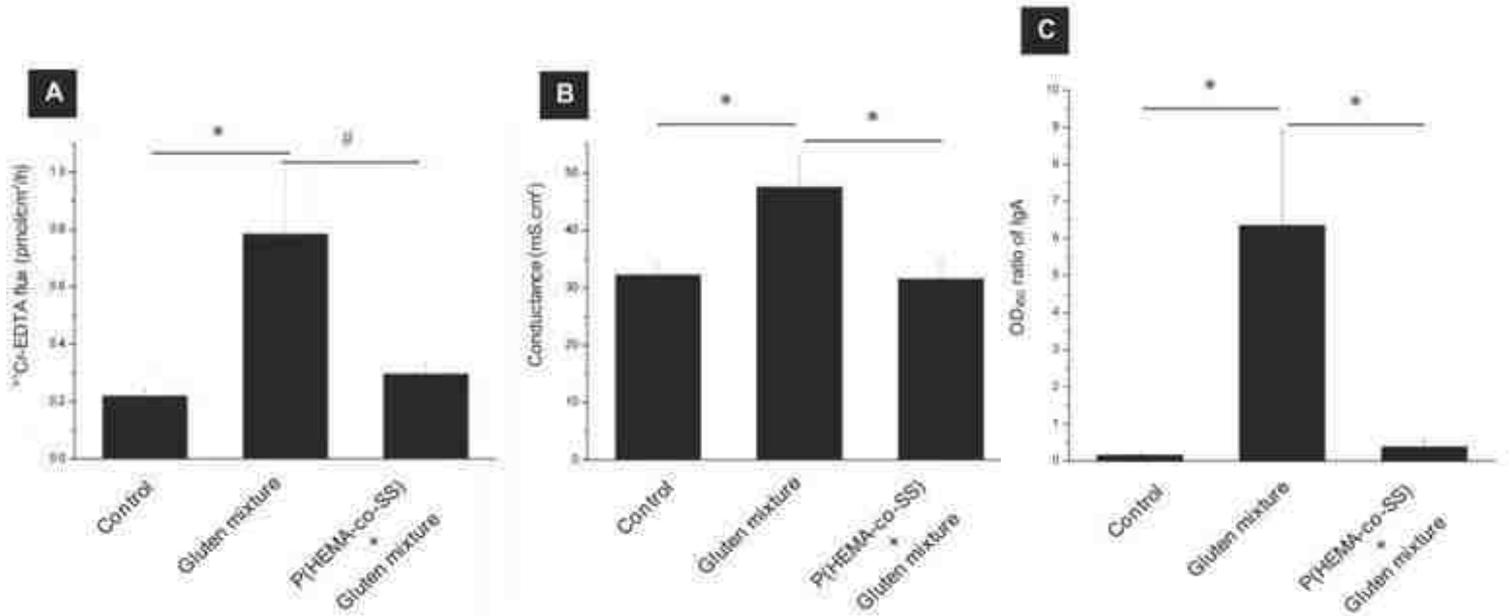


Figure 24 : Flux ⁵¹Cr-EDTA (A), conductance intestinale (B) et densité optique des IgA anti-gliadine (C) lors des provocations au gluten chez des souris sensibilisées avec ou sans administration du P(HEMA-co-SS) [113]

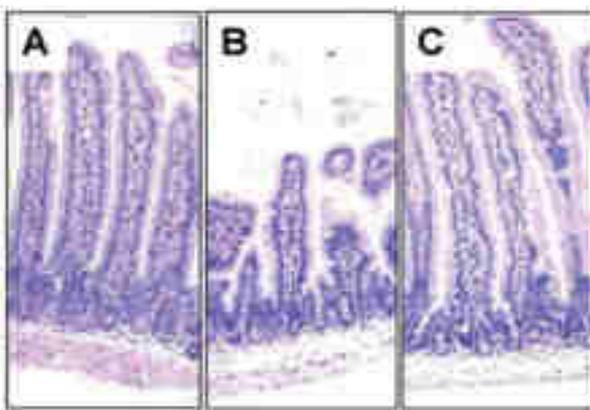


Figure 25 : Muqueuse intestinale dans le groupe contrôle (A), gluten (B) et gluten + P(HEMA-co-SS) (C) [113]

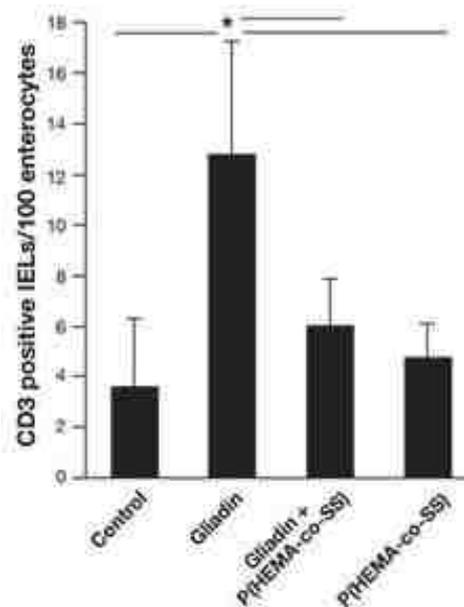


Figure 26 : Modulation des LIE CD3+ par le P(HEMA-co-SS) [112]

* $p \leq 0,05$

Lors de cette même étude, l'effet du polymère sur des échantillons de biopsies humaines a aussi été apprécié. Les échantillons proviennent de patients cœliaques non traités avec des lésions de type Marsh III. Dans la première série (n = 4), les échantillons ont subi une pré-incubation de cinq minutes avec de la gliadine et le polymère, permettant de simuler une complexation dans l'estomac. Dans la deuxième série (n = 5), la gliadine a été mélangée avec le polymère sans pré-incubation, permettant une simulation d'une complexation plus tardive dans le tube digestif. Quatre échantillons de chaque patient ont été utilisés et mis dans quatre conditions différentes (milieu seul ; gliadine ; polymère ; gliadine +

polymère). Après incubation des échantillons, les mesures du TNF- α et de l'IL-10 ont été faites dans le surnageant de la culture. L'IL-15 et l'IL-21 ont aussi été mesurées mais les valeurs obtenues sont en-dessous des seuils de quantification dans tous les groupes. Les contrôles négatifs n'ont produit seulement des traces de TNF- α (< 15,6 pg/mL) et d'IL-10 (< 31,3 pg/mL). L'addition de gliadine dans le milieu augmente la sécrétion de TNF- α et d'IL-10. Le polymère ne semble pas pro-inflammatoire *in vitro* puisque le TNF- α n'est retrouvé que sous forme de trace. Le mélange polymère-gliadine (série 2) semble diminuer la production de TNF- α mais la concentration d'IL-10 est inchangée tandis qu'avec le mélange polymère-gliadine (série 1) l'effet du polymère est plus prononcé avec une nette diminution du TNF- α (< 15,6 pg/mL). On observe que même sans l'administration de gliadine le polymère favorise la production d'IL-10. Ceci est intéressant étant donné qu'une précédente étude a permis de démontrer que l'IL-10 recombinante diminue l'activation des LT gliadine-dépendant, obtenus à partir de la muqueuse intestinale de patients cœliaques (cf. Figure 27 [113]) [113].

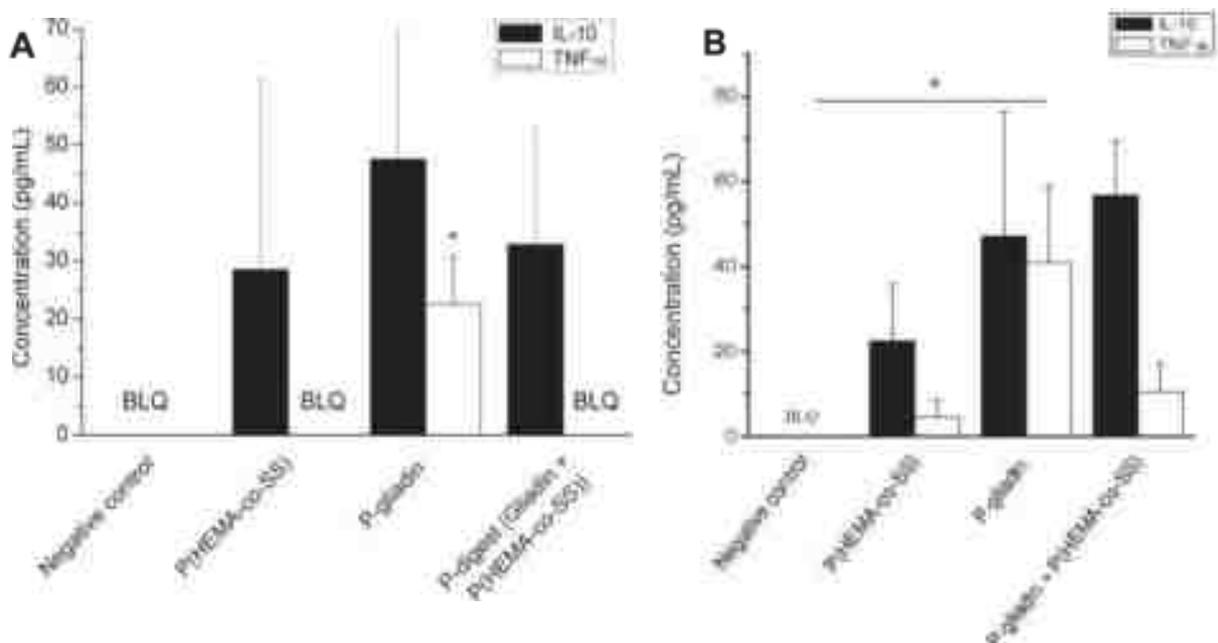


Figure 27 : Effets immunomodulateurs du P(HEMA-co-SS) sur l'IL-10 et le TNF- α dans la série 1 (A) et 2 (B) [113]

BLQ = Bellow Limit of Quantification (< 31,3 pg/mL pour l'IL-10 et < 15,6 pg/mL pour le TNF- α) ;

P-gliadin = peptic gliadin ; P-digest = peptidic digest

* $p < 0,05$

Mise à part l'expérimentation sur des échantillons de biopsies humaines, le P(HEMA-co-SS) a principalement été testé sur des animaux ou *in vitro*. Néanmoins, les résultats obtenus jusqu'à présent sont assez encourageants. Au vu des résultats il semblerait que le polymère soit plus efficace lorsqu'il est ingéré pendant ou juste avant le repas. Cette option thérapeutique semble plus appropriée dans le cadre d'un traitement d'appoint au RSG.

B. Restauration du microbiote intestinal

Après deux ans sous RSG, la reconstitution des microbiotes duodénal et fécal reste incomplète. On observe une plus faible proportion de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, ainsi qu'une diversité bactérienne moindre. Par rapport à des enfants sains, ceux ayant une MC traitée par RSG ont une plus faible proportion de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, et *Enterococcus*. À l'inverse, les proportions de *Bacteriodes*, *Staphylococcus*, ou *Salmonella* sont augmentées chez ces mêmes enfants. Ceci pourrait s'expliquer par le manque de prébiotiques dans l'alimentation des patients cœliaques sous RSG [81].

1. Probiotiques

Des probiotiques spécifiques, comme *Lactobacillus fermentum* ou *Bifidobacterium lactis*, auraient un rôle protecteur contre les effets toxiques de la gliadine *in vitro*. Testés sur des cellules humaines de colon Caco-2, ils inhibent l'augmentation de la perméabilité épithéliale induite par la gliadine de manière dose-dépendante et stimuleraient la production d'IL-10 par des Treg [81].

Dans une autre étude, l'utilisation du Lactiplus VSL#3[®] (Pileje[®]) montre que les différentes souches contenues dans le produit (cf. Figure 28 [114]) sont capables de diminuer la quantité de gluten dans des pâtes (fermentation pendant 24h), grâce à une hydrolyse complète de 70% de la gliadine. De plus, Lactiplus VSL#3[®] permet une réorganisation intracellulaire des filaments d'actine (actine-F), observée dans des cellules épithéliales intestinales de rats. L'actine-F est une protéine du cytosquelette, intervenant dans la motilité cellulaire, la structure de la cellule et de la membrane plasmique. Cette réorganisation de l'actine-F permet ainsi une diminution de la libération de zonuline. En outre, une diminution de la perméabilité intestinale (mesurée par la diminution de la TransEpithelial Electrical Resistance = TEER) a été observée chez des souris en utilisant Lactiplus VSL#3[®] (cf. Figure 29 [115]) [115].

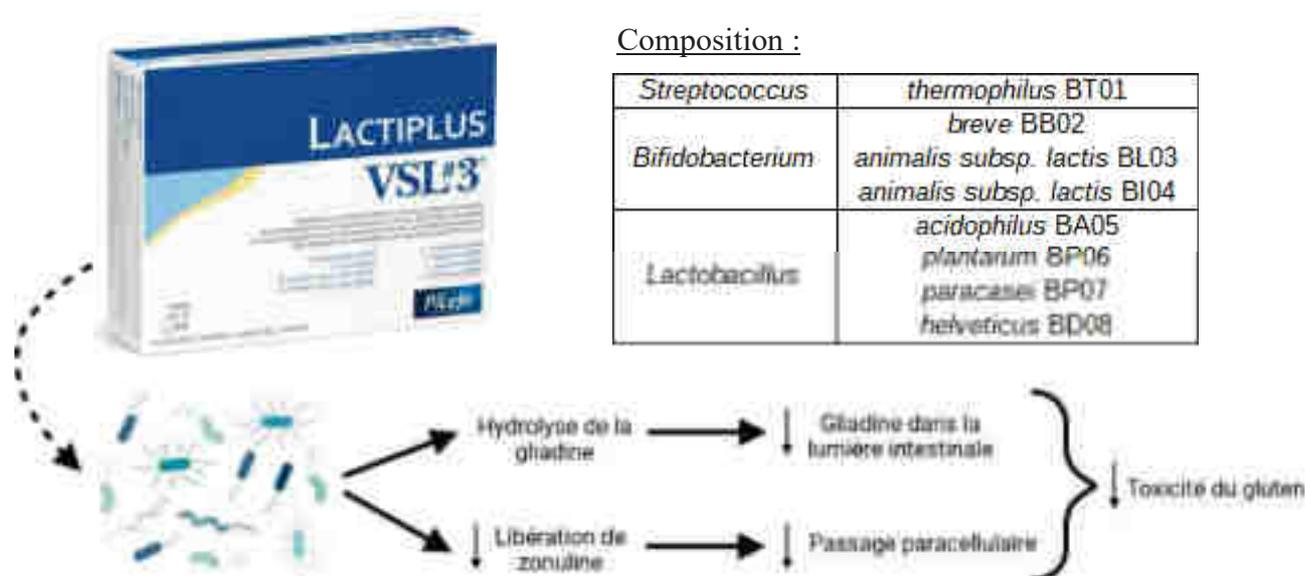


Figure 28 : Les effets du Lactiplus VSL#3[®] sur le gluten [114]

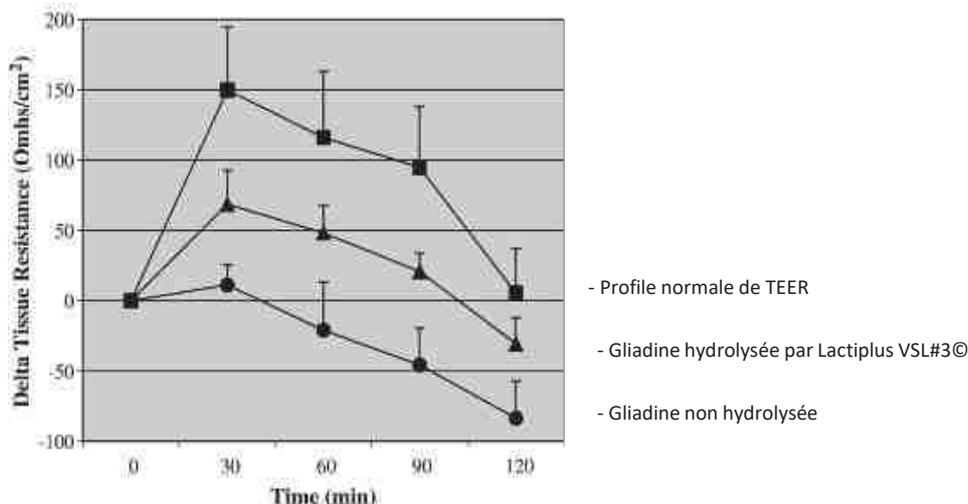


Figure 29 : Les effets du Lactiplus VSL#3© dans la perméabilité intestinale de souris [115]

L'utilisation de probiotiques en association avec le RSG pour traiter des enfants (âgés de 8 à 10 ans) a démontré une meilleure efficacité dans la diminution des diarrhées par rapport au RSG seul. Après 28 jours de traitement, la fréquence des selles a diminué au moins de moitié pour 63,53% (n = 54) des enfants traités uniquement par RSG et pour 90,59% (n = 77) des enfants traités par RSG associé aux probiotiques (Glutcare[®], contenant *Clostridium butyricum* et *Bifidobacterium*) (p = 0.000027) [80].

2. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances qui ne sont pas digérées par notre organisme mais servent de substrat au microbiote. En prenant des prébiotiques spécifiques, l'objectif est de favoriser la croissance de certaines bactéries choisies préalablement, dans le but de reconstituer un microbiote efficace. La finalité souhaitée est donc la même qu'avec l'emploi des probiotiques.

Le produit Orafti Synergy1[®] (Beneos[®]) a été étudié. Il contient des fructo-oligosaccharides (FOS) enrichis en inuline. Les FOS sont des prébiotiques composés de fructose et de glucose [116]. L'inuline quant à lui est un polysaccharide naturel que l'on retrouve dans de nombreuses plantes (chicorée, artichaut par exemple). Sa fermentation par la flore intestinale produit des FOS [117]. Orafti Synergy1[®] a été pris par des enfants (âgés de 4 à 18 ans) pendant trois mois. Un groupe de 17 enfants a eu les prébiotiques tandis qu'un autre groupe de 13 enfants a eu un placebo. Une augmentation de la proportion de *Bifidobacterium* et une diminution de *Lactobacillus* (par rapport au groupe placebo) ont pu être observées [118]. Il a été démontré que l'inuline n'est pas capable de stimuler la croissance des *Lactobacillus*. D'autres prébiotiques peuvent cependant exercer ce rôle, comme le lactulose ou l'acide lactobionique. De plus, Orafti Synergy1[®] a permis d'augmenter les acides gras à chaînes courtes comme le propionate ou le butyrate, attestant d'un métabolisme important de la flore intestinale [81],[118].

Orafti Synergy1® a également montré des bénéfices différents que ceux exposés jusqu'à présent. Ce produit peut en effet réguler l'homéostasie du fer grâce à une diminution plasmatique significative de l'hepcidine. Cette dernière régule la sidéremie en internalisant la ferroportine à l'intérieur des cellules (entérocytes, macrophages). Cette internalisation empêche l'entrée du fer dans le compartiment sanguin (cf. Figure 30 [119]). Après trois mois d'utilisation des prébiotiques, la concentration en hepcidine a diminué de 60,9% (4,42 vs 1,73 ng/dL ; $p = 0,046$) tandis que dans le groupe placebo la concentration a peu varié (2,99 vs 2,43 ng/dL) (cf. Figure 31 [118]). Cette diminution de l'hepcidine pourrait être expliquée par l'effet anti-inflammatoire des prébiotiques au niveau intestinal (une inflammation augmente physiologiquement la concentration d'hepcidine). Ceci pourrait permettre une augmentation de l'absorption intestinale du fer et donc de corriger plus facilement les déficits en fer des patients cœliaques. Cependant, la ferritine est le meilleur indicateur de la sidéremie. Dans cette étude elle n'a pas été modifiée (ainsi que l'hémoglobine), mais l'expérience n'a été portée uniquement sur des enfants ne présentant pas de déficit martial. Or, l'organisme régule méticuleusement le taux de ferritine afin d'éviter l'accumulation de fer [118]. Il serait intéressant de réitérer cette expérience sur des enfants présentant un déficit martial, et de mesurer la concentration d'hepcidine, de ferritine, et d'hémoglobine.

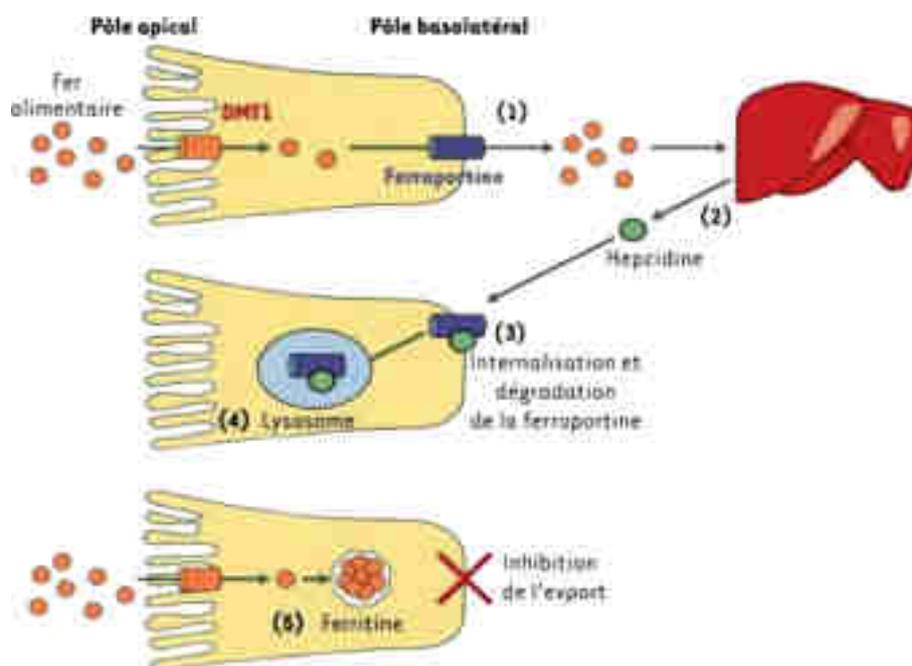


Figure 30 : Mécanisme d'action de l'hepcidine [119]

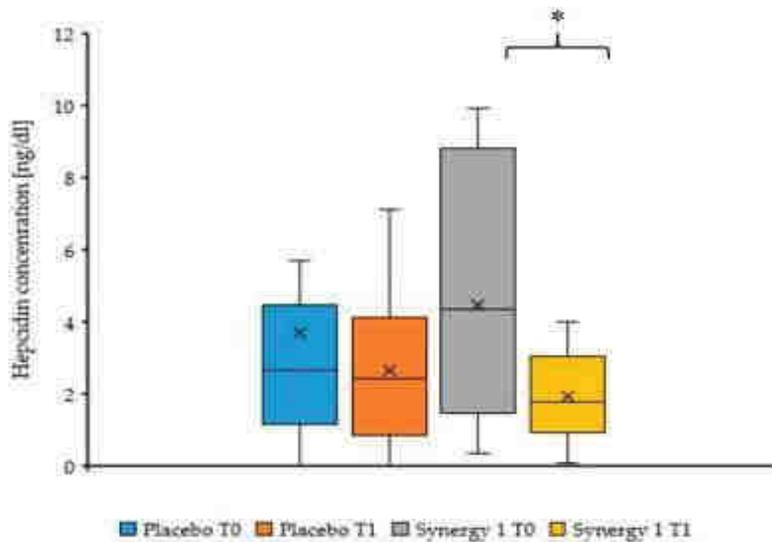


Figure 31 : Concentration en hepcidine en utilisant Orafiti Snergy1® vs placebo [118]

3. Symbiotiques

Le terme symbiotique se définit comme étant l'association de probiotiques et de prébiotiques dans le même produit. Ces types de produits sont de plus en plus utilisés. Si les probiotiques et les prébiotiques peuvent apporter des bénéfices dans le traitement de certaines maladies, théoriquement l'association des deux aussi. Quelques études ont été publiées mais aucune concernant la MC [81]. Une étude a évalué l'efficacité d'un symbiotique sur la diminution des IgA anti-TG2. Cette expérience a été réalisée sur des patients présentant des troubles GI, suspectés de MC et positifs aux IgA anti-TG2, mais chez lesquels la MC n'a pas été diagnostiquée après mise en œuvre d'une biopsie. Un groupe de patients (n = 21) a ensuite été traité par le symbiotique Probiotique GOLD® (NBL®) (contenant *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* et *rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* et *longum*, FOS, vitamines A, B1, B2, et B6) pendant 20 jours, tandis que le groupe contrôle (n = 21) n'a suivi aucun traitement. Ladeuxième mesure des IgA anti-TG2 a été faite entre 2 à 6 mois après la première. Le groupe recevant lesymbiotique a vu son taux d'IgA anti-TG2 diminuer de 73% (36 à 13 U/mL ; p = 0,05) et le groupe contrôle de 56% (46 à 23 U/mL ; p = 0,05). Même si les IgA anti-TG2 ont bien diminué dans le groupecontrôle, on observe qu'avec l'utilisation de symbiotiques la diminution est plus importante. L'étude n'acependant pas été faite sur de réels patients cœliaques [120].

Les effets bénéfiques des probiotiques et des prébiotiques dans le cas d'une MC sont nombreux. Ils modulent la composition et la fonction du microbiote intestinal, régulent la réponse immunitaire, ont un rôle protecteur contre l'effet toxique de la gliadine, diminuent la perméabilité intestinale, améliorent les symptômes GI et peuvent réguler certains marqueurs biologiques. Cependant, les résultats sur le sujet sont encore peu nombreux, expliquant le peu d'utilisation en pratique des produits pour traiter cette pathologie ainsi que l'absence de recommandation internationale [81].

4. Fécalothérapie

Un autre moyen pour restaurer le microbiote intestinal est le recours à la fécalothérapie, également nommée transplantation de microbiote fécale. Cette technique consiste à administrer chez un patient une préparation à base de matières fécales issues d'un sujet sain. Actuellement la fécalothérapie n'a qu'une seule indication : les infections récidivantes à *Clostridium difficile* [121]. Les infections par *Clostridium difficile* représentent 20% à 30% des diarrhées dues aux antibiotiques et elles récidivent dans 25% des cas lors de traitement par métronidazole ou vancomycine [122]. Pour le moment, aucune étude portant sur la fécalothérapie dans le cadre d'une MC n'a été menée, on ne recense qu'un seul cas clinique d'une femme atteinte de MC ayant nécessité une fécalothérapie à la suite d'une infection récidivante à *Clostridium difficile*.

Une femme âgée de 68 ans, atteinte d'une MCR de type II (Marsh IIIa), est admise à l'hôpital en juin 2014 pour diarrhées sévères, déshydratation et dénutrition (indice de masse corporel à 17,3 kg/m²). Elle est traitée avant son admission par un RSG et du budésonide. Lors de son hospitalisation on découvre une infection par *Cryptosporidium* et un traitement par paromomycine est mis en place. Les mois suivants sont marqués par de nouvelles admissions à l'hôpital, étant donné la persistance des diarrhées. L'état de la patiente s'aggrave (indice de masse corporel à 15,5 kg/m², 87% de LIE aberrants, dix selles non moulées par jour) et elle fait des infections à répétitions à *Clostridium difficile*. Après la troisième infection, une transplantation de microbiote fécal est effectuée. Deux semaines après, les diarrhées ont largement diminué (trois selles moulées par jour). Un mois après, la biopsie intestinale montre toujours l'atrophie des villosités et des LIE aberrants (78%), mais la patiente n'a plus de diarrhée. Six mois après la transplantation fécale, les atrophies villositaires ont disparu (Marsh 0) et la patiente a repris du poids (indice de masse corporel à 20,5 kg/m²). Malgré la persistance de LIE aberrants (71%), les traitements de la MCR de type II sont arrêtés (budésonide et cladribine qui avait été initié pendant ses hospitalisations) puisque cliniquement la patiente ne souffre plus des symptômes de la MC, seul le RSG est évidemment poursuivi [123]. Il ne s'agit ici d'un unique cas clinique, il est nécessaire de mener d'autres études sur la fécalothérapie et la MC pour pouvoir aboutir à une conclusion. Cependant, les résultats obtenus chez cette patiente sont assez surprenants.

Tableau 11 : Evolution clinique et histologique de la patiente avant et après la transplantation de microbiote fécal [123]

	Juin 2014 – 1 ^{ère} hospitalisation	Aout 2014-Mars 2015 – multiples hospitalisations	Mars 2015 – 2 semaines post-transplantation fécal	Septembre 2015 – 6 mois post-transplantation fécal
Classification Marsh- Oberhuber	IIIa	IIIa	IIIa	0
LIE aberrants	/	87%	78%	71%
Indice de masse corporel (kg/m²)	17,3	15,5	15,5 > x > 20,5	20,5
Diarrhées	++	+++	-	-
Traitements	RSG et budésonide (9 mg/j)	RSG, budésonide (9 mg/j) et cladribine	RSG, budésonide (9 mg/j)	RSG

C. Modulation de la perméabilité intestinale

Le larazotide est le seul principe actif à avoir atteint pour le moment les essais cliniques de phase III dans le traitement de la MC [78]. Également connu sous le nom d'AT-1001, le larazotide est un peptide synthétique de huit acides aminés. Ce peptide est apparenté à la toxine zonula occludens (ZOT) initialement identifiée et produite par la bactérie *Vibrio cholera* [124].

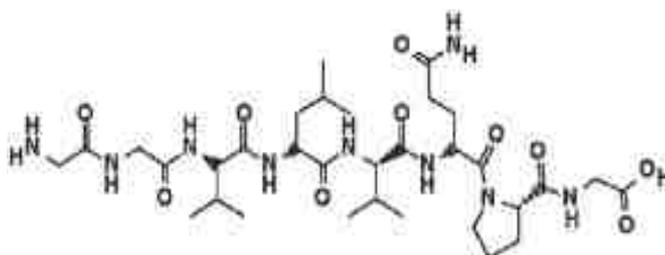


Figure 32 : Structure moléculaire du larazotide [124]

Comme on l'a vu précédemment, la gliadine augmente la libération de zonuline, une protéine qui augmente la perméabilité paracellulaire. Pour ce faire, la zonuline active une voie de signalisation entraînant la phosphorylation des protéines de la zonula occludens et de l'actine, conduisant au désassemblage de la jonction serrée. Les protéines de la zonula occludens sont représentées par ZO-1, ZO-2 et ZO-3. Ces protéines sont liées aux protéines de jonctions (claudines, occludines) et à l'actine. Ainsi, après phosphorylation, l'actine et les protéines ZO vont détruire le réseau protéique des jonctions serrées, augmentant la perméabilité paracellulaire (cf. Figure 33 [125]). Le larazotide agit localement pour diminuer la perméabilité des jonctions serrées en bloquant les récepteurs de la zonuline [124].

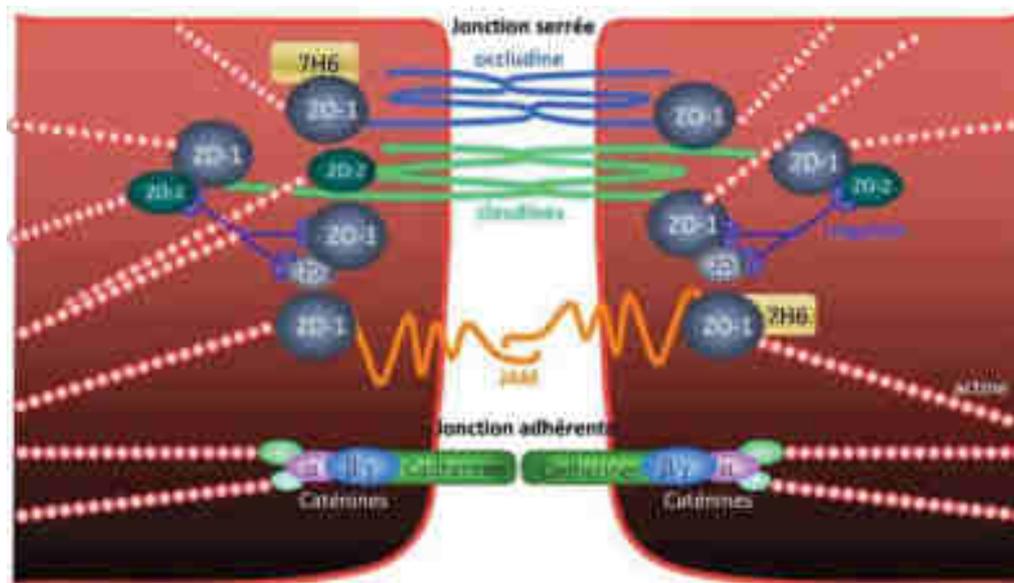


Figure 33 : Représentation d'une jonction serrée [125]

In vitro le larazotide a montré son efficacité. Il a inhibé le transport de plus de 50% des peptides de gliadine, apportant la preuve qu'il est un inhibiteur de la perméabilité paracellulaire. Par ailleurs, cet effet se manifeste de manière dose-dépendante. *In vivo*, de nombreux essais cliniques de phase I et II ont confirmé l'innocuité de cette molécule chez l'homme. Aucun effet indésirable grave n'est survenu et aucun sujet n'a été exclu des études en raison d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent étant des maux de tête. Les essais cliniques démontrent que le larazotide a un effet dose-dépendant inverse. Les doses les plus faibles montrent une meilleure efficacité dans la diminution de la perméabilité intestinale. Ce phénomène peut s'expliquer qu'à plus forte dose une désensibilisation des récepteurs à lieu, ainsi qu'une agrégation des peptides, ce qui affecte son activité [124].

Dans l'essai CLIN 1001-006, quatre groupes de patients ont été suivis pendant six semaines, chacun avec des provocations au gluten planifiées (900 mg à chaque repas). Un premier groupe (n = 42) a été traité par 1 mg de larazotide, un deuxième (n = 43) avec 4 mg, un troisième (n = 43) avec 8 mg et le dernier groupe avec un placebo (n = 43). Le larazotide a été administré 15 minutes avant chaque repas. Contrairement aux dosages de 4 et 8 mg, le larazotide a diminué la perméabilité intestinale uniquement avec une administration de 1 mg, mais de façon non significative (en mesurant le LAMA ratio) (cf. Figure 34 [126]). En revanche, le traitement avec 1 mg a diminué significativement les symptômes GI (mesuré par le score Coeliac Disease-specific Gastrointestinal Symptom Rating Scale = CeD-GSRS ; cf. Annexe 5 [109]) induits par le gluten par rapport au placebo (p = 0,002) (cf. Figure 35 [126]). Le larazotide a également pu diminuer les IgA anti-TG2. Au début de l'étude, la moyenne d'IgA anti-TG2 était inférieure à 2 U/mL pour les groupes placebo et traités par larazotide. Après six semaines, 30% des patients du groupe placebo ont eu une séroconversion (18,8 U/mL) tandis que pour les dosages à 1 mg et 4 mg, les IgA anti-TG2 étaient significativement plus faibles (< 10 U/mL) [124],[126].

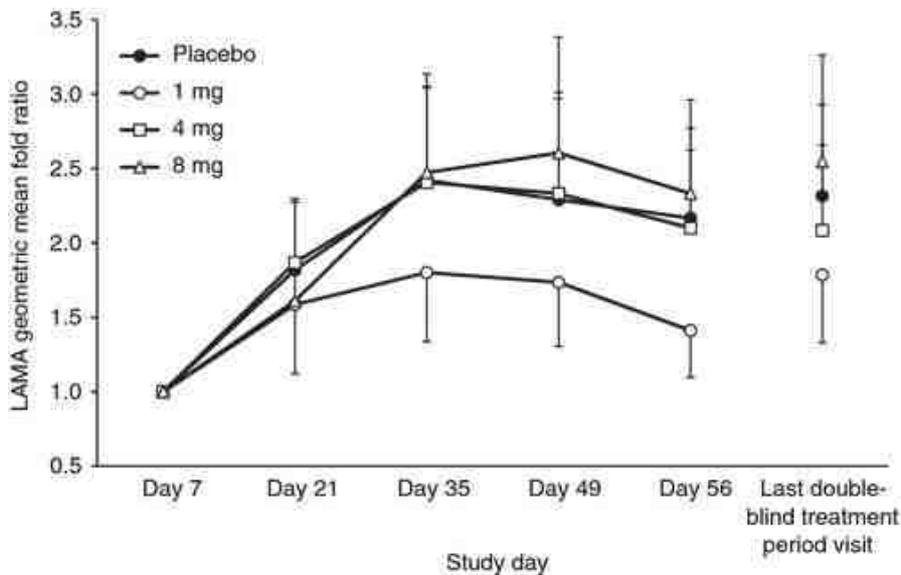


Figure 34 : LAMA ratio en fonction du dosage en larazotide [126]

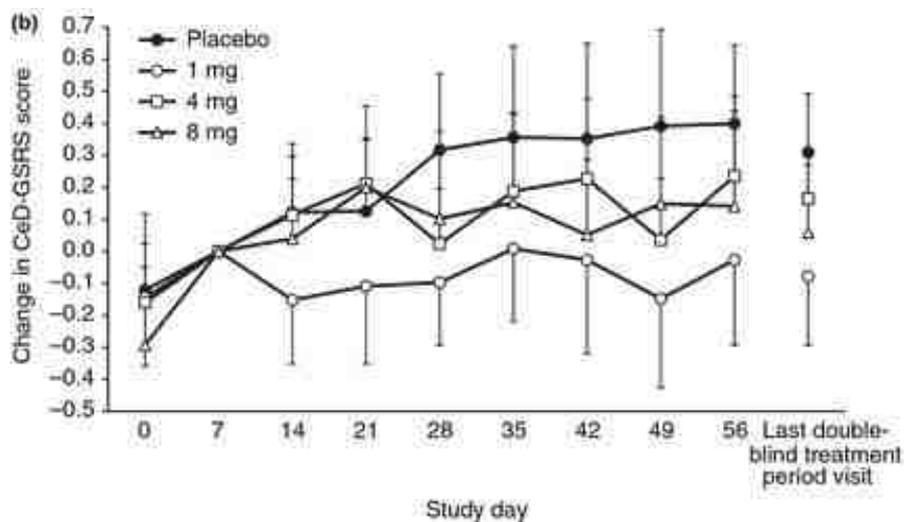


Figure 35 : CeD-GSRS en fonction du dosage en larazotide [126]

Dans l'essai CLIN 1001-012, les patients n'ont pas subi de provocation au gluten. L'objectif était d'examiner l'effet du larazotide chez des patients présentant des symptômes persistants malgré le suivi d'un RSG pendant plus d'un an. Un groupe de patients a été traité par 0,5 mg de larazotide (n = 86), un autre par 1 mg (n = 85), un autre par 2 mg (n = 87) et un quatrième groupe par un placebo (n = 84). Uniquement le groupe traité par 0,5 mg de larazotide a montré des résultats intéressants (cf. Figure 36 [109]). Les symptômes GI et même extra GI (maux de tête, fatigue) ont significativement diminué dans ce groupe de patients par rapport au placebo. Pour ce groupe, on observe par exemple une diminution de 26% du nombre de jours symptomatiques (p = 0,017), ainsi qu'une diminution de plus de 50% des douleurs abdominales sur au moins 6 semaines sur 12 de traitement (p = 0,022) [124],[109].

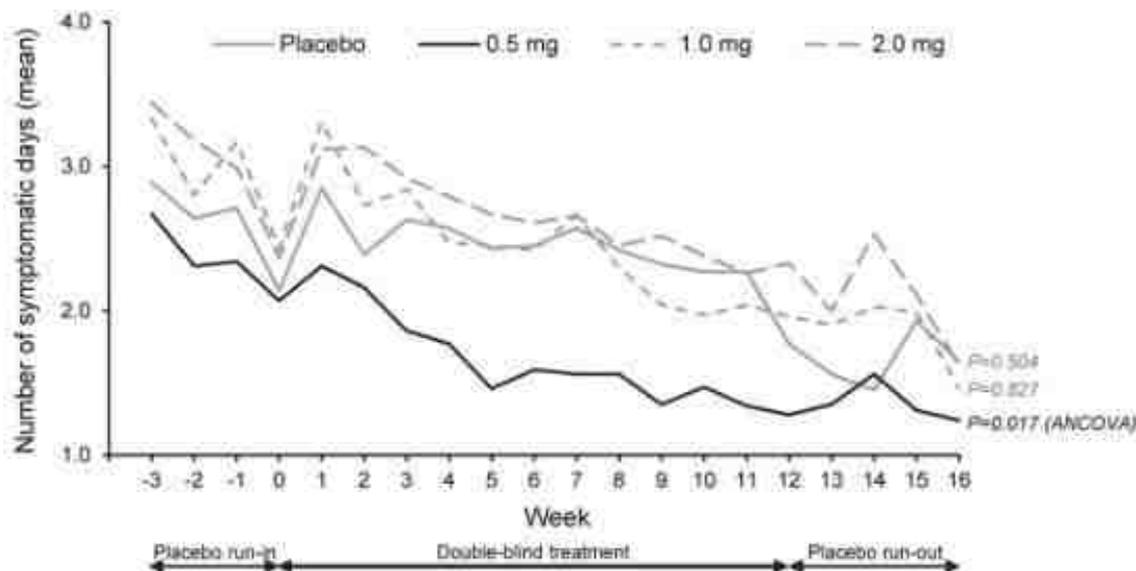


Figure 36 : Nombre de jours symptomatiques en fonction du dosage en larazotide [109]

Au vu de l'ensemble des études sur le larazotide, il est très peu probable qu'il soit un jour un remède contre la MC. Il reste tout de même le seul principe actif à avoir atteint les essais cliniques de phase III. Il ne sera pas un traitement miracle permettant aux patients cœliaques de mettre de côté le RSG, cependant sa capacité à réduire la perméabilité paracellulaire au niveau intestinal pourrait être utilisée comme traitement d'entretien ou d'appoint dans le but de diminuer les symptômes de la maladie [124].

D. Réduction de l'effet immunostimulant du gluten

1. Inhibition de la transglutaminase tissulaire

Une des cibles intéressantes pour traiter les patients cœliaques est la TG2. En effet, la TG2 est une enzyme clé dans la physiopathologie puisque c'est elle qui permet la production de l'antigène à l'origine de la réponse immunitaire. Inhiber l'activité de cette enzyme serait donc un moyen de limiter l'effet toxique du gluten pour ces patients.

La molécule étudiée pour le moment se nomme ZED1227 (cf. Figure 37 [127]). La crainte lors du développement d'un inhibiteur de la TG2 est l'apparition de nombreux effets indésirables, car la TG2 fait partie d'une famille comportant huit enzymes, notamment le facteur XIII de la coagulation (permettant la stabilisation de la fibrine). Même si on ne connaît pour l'instant pas toutes les fonctions de ces enzymes, il était important de synthétiser une molécule spécifique de la TG2 pour limiter les effets indésirables. Il a été démontré que le ZED1227 a une forte spécificité pour cette enzyme et n'impacte que très peu l'activité des autres enzymes de la famille (cf. Tableau 12 [127]). De plus, seule la TG2 extracellulaire est inhibée et non celle intracellulaire. Les essais cliniques de phase I incluant plus d'une centaine de personnes exposées à 500 mg de ZED1227 ont montré que ce principe actif est bien toléré [127].

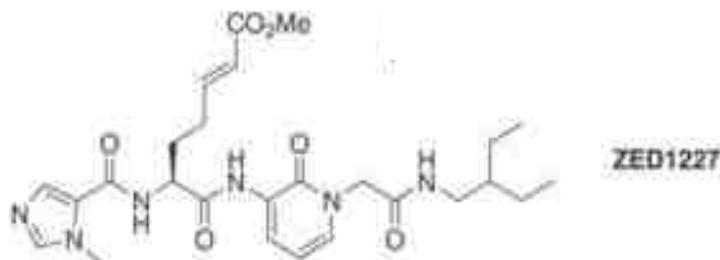


Figure 37 : Structure moléculaire du ZED1227 [127]

Tableau 12 : Sélectivité du ZED1227 [127]

ZED1227	TG2	TG1	TG3	TG6	FXIII
IC ₅₀	53 nM	24 863 nM	> 50 000 nM	6 441 nM	> 50 000 nM
Sélectivité	/	469	> 900	122	> 900

Les résultats de l'essai clinique de phase II sont encourageants pour le ZED1227. Pour cette étude, des patients cœliaques sous RSG depuis au moins un an ont été inclus. Ils devaient également avoir une sérologie négative pour les IgA anti-TG2 et un VHCD $\geq 1,5$. Les patients ont ingéré 3 g de gluten tous les jours pendant six semaines et ont été répartis en quatre groupes. Selon le groupe dans lequel ils étaient, les patients ont ingéré 10 mg, 50 mg, 100 mg de ZED1227 ou un placebo. Les groupes comportaient respectivement 41 patients pour les deux premiers, 39 pour le troisième et 38 pour le dernier. Tous les matins (après minimum 6h de jeûne) les patients ont pris le ZED1227 ou le placebo par voie orale, et 30 minutes après ils ont pris leur petit-déjeuner en commençant par prendre un biscuit contenant les 3 g de gluten. Le reste de la journée les patients devaient continuer de suivre leur RSG selon leurs habitudes [96].

Comme attendu dans le groupe placebo, le VHCD a diminué à la fin des six semaines. Le ZED1227 a permis de prévenir la détérioration de la muqueuse intestinale puisqu'on observe une moindre diminution de ce ratio dans les trois groupes correspondants. Quant à la densité en LIE, elle n'a que très peu augmenté dans le groupe ZED1227 100 mg par rapport au groupe placebo où l'augmentation est bien plus conséquente. En revanche, les groupes ZED1227 10 mg et 50 mg ont très peu limité cette augmentation. Le Celiac Symptom Index (CSI) regroupe 16 symptômes pour lesquels les patients évaluent sur une échelle leur sévérité allant de 1 (pas de symptômes) à 5 (symptômes en permanence). On obtient alors un score entre 16 et 80 points et plus le score est élevé, plus les symptômes sont importants (cf Annexe 7 [128]). Lors de cette étude, le score du CSI a augmenté dans tous les groupes après les six semaines, avant de retourner à son niveau initial de début du traitement. Cette augmentation est plus marquée dans le groupe placebo (cf. Tableau 13 [96]) [96].

Tableau 13 : Effet du traitement sur le VHCD, la densité des LIE et le CSI [96]

		ZED1227 10mg	ZED1227 50mg	ZED1227 100mg	Placebo
VHCD	Avant traitement	2,01 ± 0,30	2,04 ± 0,32	2,09 ± 0,35	1,98 ± 0,33
	Après traitement	1,85 ± 0,53	1,91 ± 0,44	1,94 ± 0,48	1,39 ± 0,61
Evolution à la fin de l'étude (IC 95%)		- 0,17 (- 0,33 ; - 0,01)	- 0,12 (- 0,27 ; 0,03)	- 0,13 (- 0,28 ; 0,03)	- 0,61 (- 0,78 ; - 0,44)
Densité des LIE en nombre de cellules pour 100 entérocytes	Avant traitement	26,5 ± 6,8	29,3 ± 9,0	26,4 ± 8,4	27,9 ± 10,2
	Après traitement	34,6 ± 12,0	35,7 ± 12,0	27,9 ± 7,8	38,6 ± 15,7
Evolution à la fin de l'étude (IC 95%)		8,3 (5,0 ; 11,7)	6,9 (3,7 ; 10,1)	1,5 (-1,8 ; 4,7)	11,0 (7,4 ; 14,6)
Score du Celiac Symptom Index	Avant traitement	24,4 ± 5,6	27,0 ± 7,8	24,2 ± 5,1	26,0 ± 5,8
	Après traitement	25,9 ± 6,1	29,0 ± 8,0	25,2 ± 5,8	29,8 ± 9,4
Evolution à la fin de l'étude (IC 95%)		0,9 (-1,0 ; 2,8)	2,0 (0,0 ; 3,9)	0,1 (-1,8 ; 2,1)	4,0 (1,8 ; 6,1)

Par ailleurs, avant de commencer le traitement, tous les patients avaient des concentrations en IgA anti-TG2 normales. Après les six semaines, un patient (2%) du groupe ZED1227 10 mg, un patient (2%) du groupe ZED1227 50 mg, et six patients (16%) du groupe placebo étaient séropositifs contrairement au groupe ZED1227 100 mg où aucun patient n'a eu de séroconversion. L'augmentation de la concentration des IgA anti-TG2 a été de 2,4 kU/L, 1,7 kU/L, 0,3 kU/L et 0,1 kU/L respectivement dans les groupes placebo et ZED1227 10 mg, 50 mg et 100 mg [96].

A la fin des six semaines de traitement, il y avait respectivement 26%, 10%, 7%, et 8% des patients du groupe placebo et ZED1227 10 mg, 50 mg, 100 mg qui ont évalué l'efficacité du ZED1227 comme pauvre. Des effets indésirables sont apparus chez 78% des patients ayant reçu des doses de ZED1227, mais la plupart semblent être liés à l'ingestion de gluten. Les symptômes les plus fréquents sont des céphalées, des nausées, des diarrhées et des douleurs abdominales. Des éruptions cutanées sont aussi apparues chez trois patients (8%) du groupe ZED1227 100 mg. On note également l'apparition de deux effets indésirables graves pouvant être liés au ZED1227 ou au placebo. Un patient du groupe ZED1227 50 mg et du groupe placebo ont eu respectivement des migraines avec aura et des extrasystoles ventriculaires. Ces deux patients n'ont pas terminé l'étude et se sont rétablis à l'arrêt du traitement [96].

En comparant avec la prise d'un placebo, on observe une atténuation de la toxicité du gluten chez les patients cœliaques prenant du ZED1227. Les premières études sur l'utilisation d'inhibiteur spécifique de la TG2 montrent des résultats intéressants lors d'ingestion d'une dose modérée de gluten. L'amélioration des résultats rapportée par les patients est à confirmer dans une plus grande étude. Une étude de phase IIb est prévue, mais cette fois-ci sans provocation au gluten. Le but de cette prochaine étude est d'évaluer la valeur ajoutée du ZED1227 chez des patients cœliaques sous RSG [127].

2. Anticorps anti-IL15

L'IL-15 est une cytokine importante dans la mise en place de la maladie puisqu'elle permet notamment l'activation des LIE CD8+. L'AMG 714 (Ordesekimab) est le premier anticorps monoclonal anti-IL-15 (IgG1 κ) à être étudié pour le traitement de la MC. Il est actuellement en essai clinique de phase II [129].

Dans un essai clinique, des patients cœliaques sous RSG depuis au moins un an ont été répartis dans trois groupes. Un groupe placebo (n = 19) et deux groupes avec administration d'AMG 714, dosé soit à 150 mg (n = 20) ou 300 mg (n = 21). Les patients ont été suivis pendant douze semaines. Ils ont ingéré quotidiennement des biscuits sans gluten pendant les deux premières semaines. Ceci permettant d'évaluer l'effet psychologique de la consommation des produits ressemblants à ceux contenant du gluten, et d'établir la sécurité de l'AMG 714 en l'absence de gluten. Ensuite, pendant dix semaines, les patients ont soit ingéré des biscuits contenant 1 à 2 g de gluten deux fois par jour (= 2-4 g de gluten par jour), soit des biscuits sans gluten. Le protocole 1 représente les patients ayant eu la provocation au gluten et le protocole 2 ceux n'ayant pas consommé de gluten pendant l'étude (correspondant aux patients dont le VHCD était < 1,5) (cf. Tableau 14 [129]). L'administration d'AMG 714 ou du placebo a été réalisée par des injections sous-cutanées toutes les deux semaines et pendant dix semaines, soit un total de six injections [129].

Tableau 14 : Répartition des patients dans les différents groupes AMG 714 et placebo [129]

	AMG 714 150 mg	AMG 714 300 mg	Placebo
Total	20	21	19
Protocole 1	15	19	15
Protocole 2	5	2	4

Dans le protocole 1 on observe chez les patients des trois groupes une atteinte de la muqueuse intestinale induite par le gluten à la fin des douze semaines de suivi. En effet, le VHCD a diminué dans les trois groupes, même si cette diminution est légèrement plus faible pour les patients du groupe AMG 714 300 mg. De la même manière, on observe dans les trois groupes du protocole 1 une augmentation de la densité en LIE. Cette augmentation est moindre dans les groupes AMG 714. Les sérologies montrent que l'AMG 714 n'a pas empêché la séroconversion des IgA anti-TG2, ni les IgG anti-gliadine désamidées dans le protocole 1. En revanche les IgA anti-gliadine désamidées sont moins élevées dans le groupe AMG 714 300 mg par rapport au placebo mais de manière non significative (cf. Tableau 15 [129]). Concernant le protocole 2, le trop faible nombre de participants ne permet pas de réelles interprétations [129].

Tableau 15 : Evolution du VHCD, de la densité en LIE, et des Ac anti-gliadine désamidée dans le protocole 1 et 2 des groupes AMG 714 et placebo [129]

		AMG 714 150mg	AMG 714 300mg	Placebo
Evolution du VHCD	Protocole 1	-65,25%	-55,45%	-60,98%
	Protocole 2	-5,98%	-2,75%	-16,33%
Evolution de la densité des LIE	Protocole 1	95,25%	76,58%	104,56%
	Protocole 2	-4,14%	30,60%	24,88
Ac anti-gliadine désamidée	IgA	43,19 kU/L	18,47 kU/L	25,38 kU/L
	IgG	28,29 kU/L	17,98 kU/L	15,12 kU/L

Tous les patients du protocole 1 ont vu leur score du Celiac Disease Patient Reported Outcome (CeD-PRO) qui a augmenté pendant l'étude, avant de diminuer à nouveau. Cette augmentation est cependant plus importante dans le groupe placebo. Le CeD-PRO représente onze questions où les patients notent de 0 à 10 l'intensité des symptômes ressentis sur les dernières 24h (cf. Annexe 6 [109]). Ainsi, les symptômes des patients se sont globalement plus aggravés dans le groupe placebo que dans les groupes AMG 714 (cf. Figure 38 [129]). Concernant les diarrhées, la proportion de patients du protocole 1 ayant au moins eue un épisode de diarrhées par semaine a augmenté pendant le traitement dans le groupe placebo avant de retrouver sa valeur initiale, tandis que dans les groupes AMG 714 on observe une diminution (cf. Figure 39 [129]) [129].

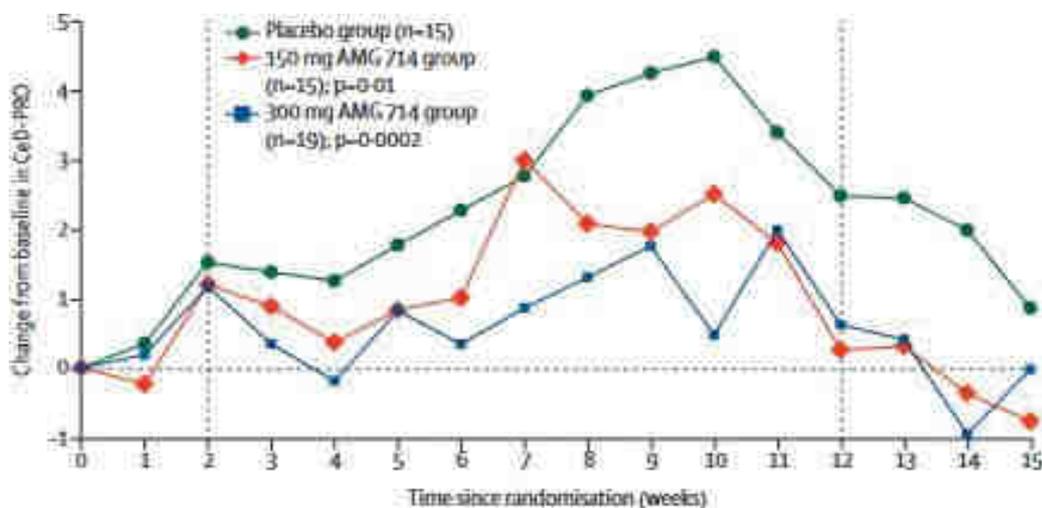


Figure 38 : Evolution du CeD-PRO des patients du protocole 1 dans les groupes AMG 714 et placebo [129]

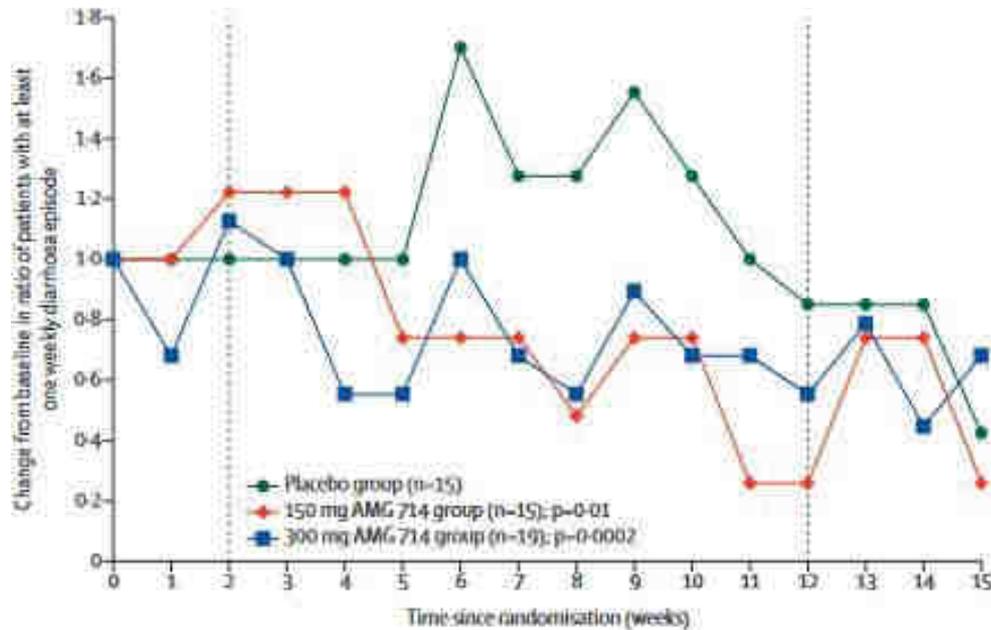


Figure 39 : Proportion de patients du protocole 1 ayant au moins un épisode de diarrhée par semaine selon les groupes AMG 714 et placebo [129]

Plus de 90% des patients qui ont eu l'AMG 714 ont eu des EI, et 53% d'entre eux sont considérés comme étant liés au principe actif. Deux patients ont d'ailleurs arrêté l'étude précocement à cause de ces EI. Des EI considérés comme graves sont survenus chez un patient du groupe AMG 714 300 mg (arthralgie) et deux dans le groupe placebo (stomatite, douleurs abdominales). La majorité des EI concernent la sphère GI et peuvent donc être aussi liés à l'ingestion de gluten. Des réactions cutanées aux sites d'injection sont aussi retrouvées, notamment dans les groupes AMG 714. Respectivement 36%, 52% et 26% des patients ont eu des réactions cutanées dans le groupe AMG 714 150 mg, 300 mg et placebo. La numération lymphocytaire a augmenté modestement chez 5% et 14% des patients respectivement dans le groupe AMG 714 150 mg et 300 mg. À noter également qu'il n'y a pas eu de production d'Ac neutralisant chez les patients. Les patients ayant reçu l'AMG 714 semblent avoir eu une modeste augmentation de leur poids, ce qui est un bon signe dans la MC (amélioration des fonctions intestinales). L'augmentation du poids est de 0,28 kg, 0,93 kg et 0,09 kg respectivement dans les groupes AMG 714 150 mg, 300 mg et placebo [129].

La dose de 2-4 g de gluten par jour est considérée comme assez élevée puisqu'elle correspond à une quantité supérieure à l'ingestion de gluten par inadvertance. Cette dernière est estimée à moins de 1 g par jour pour 90% des patients sous RSG. Au vu des résultats du VHCD, l'AMG 714 ne semble pas protéger la muqueuse intestinale et apparaît inapproprié pour le traitement des patients cœliaques désireux de consommer du gluten. Cependant, les données histologiques et cliniques (densité des LIE, symptômes) montrent des améliorations dans les groupes AMG 714 300 mg et légèrement dans le groupe AMG 714 150 mg. Les résultats suggèrent que le traitement n'est pas assez efficace pour des patients consommant volontairement du gluten, mais il est peut-être efficace dans le cadre d'un respect

strict du RSG pour éviter la toxicité d'une éventuelle contamination de l'alimentation par du gluten. Notamment chez des patients souffrant encore de symptômes malgré le respect du RSG. Même si on observe une certaine tendance à l'amélioration chez les patients, le faible nombre de participants dans chaque groupe ne permet pas de réelles interprétations. D'autres études doivent être menées avec plus de participants, une plus grande variété de dosages et une plus grande durée de traitement pour évaluer pleinement l'efficacité de l'AMG 714 [129].

E. Modulation de la tolérance au gluten

1. Vaccination

Il existe actuellement un vaccin en essai clinique de phase II. Il s'agit du vaccin Nexvax2® (ImmusanT®, États-Unis). Le but de la vaccination serait dans notre cas de retrouver chez les patients un état de tolérance immunitaire, c'est-à-dire un état d'indifférence ou de non-réactivité du système immunitaire envers une substance. Or, dans la MC on a une perte de cette tolérance immunitaire vis-à-vis du gluten. Après plusieurs administrations systémiques de peptides, il a été démontré que les LTCD4+ anti-gluten peuvent être anergisés ou adopter des propriétés régulatrices [130].

Nexvax2® a été conçu pour les patients *HLA-DQ2.5*. C'est un mélange de trois peptides synthétiques dérivés du gluten (NPL001, NPL002 et NPL003) administré par injection intradermique. Ces trois peptides contiennent chacun 15 ou 16 acides aminés et contenant du glutamate à la place de la glutamine afin de ne pas subir la désamidation de la TG2. Ils correspondent à au moins cinq épitopes fréquemment reconnus par les LTCD4+ chez les patients *HLA-DQ2.5*. Les essais cliniques de phase I ont montré l'innocuité de ce vaccin chez les personnes atteintes de MC et suivant un RSG. Dans les études précédentes, le vaccin a été évalué par des injections de doses fixes et répétées (de 9 à 300 µg), sans que cela entraîne de réponse au vaccin Nexvax2®. Cependant, la première injection à des doses supérieures à 30 µg a été parfois associée à des symptômes cliniques similaires à ceux que les patients ont lorsqu'ils sont sous RSG et qu'ils consomment du gluten. Les symptômes (GI principalement) sont survenus entre 2-5h après l'injection. La réponse immunitaire apparaissait dès 2h, démontrée par l'élévation de plusieurs cytokines chez les patients [130].

Plus récemment, une étude s'est concentrée sur l'administration de Nexvax2® de manière progressive et non plus à dose fixe. La première dose était de 3 µg, augmentée progressivement jusqu'à 300 µg pour les cohortes 1 et 2 (n = 7 et 10) ou 900 µg pour la cohorte 3 (n = 10), suivi de quatre semaines d'entretien (à 300 µg ou 900 µg selon les cohortes) tandis que neuf patients ont reçu un placebo. L'intervalle entre les doses étant de 3-4 jours (cf. Figure 40 [130]).

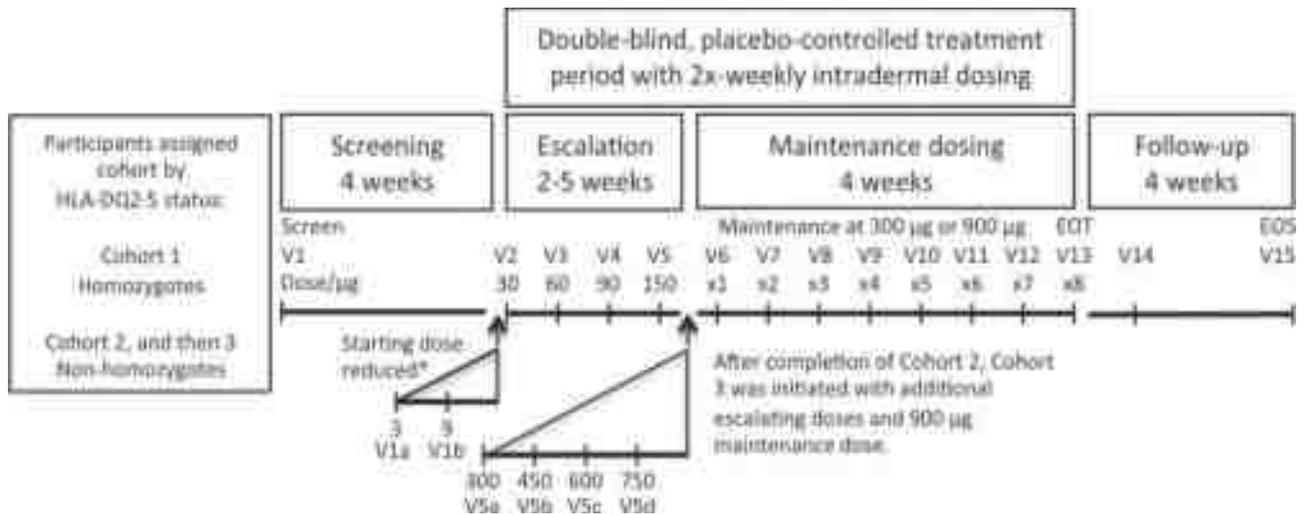


Figure 40 : Schéma vaccinal du Nexvax2® des cohortes 1, 2 et 3 [130]
 V : Visit / EOT : End of Treatment / EOS : End of Study

Cette démarche a démontré que les effets indésirables ont diminué avec l'augmentation de la dose progressive (par rapport à une dose fixe élevée d'emblée), et permet de maintenir des doses d'entretien plus élevées. De plus, aucune élévation de cytokine a eu lieu après les injections. Ainsi, la fréquence et la sévérité des effets indésirables semblent plus influencées par la dose initiale du vaccin que par la dose maximale administrée. La concentration plasmatique des trois peptides composant Nexvax2® est dose-dépendante et confirme une biodisponibilité systémique. Ceci faciliterait l'engagement des LT reconnaissant les épitopes sur des sites distants, y compris au niveau intestinal, et ce dans les 45 minutes après l'injection. Les mesures réalisées dans la cohorte 3 ne montrent aucune élévation du taux d'IgA anti-TG2 ou d'IgG spécifique de la gliadine désamidée. Par ailleurs, la morphologie duodénale n'a montré aucun signe de détérioration, une légère tendance à l'amélioration a même été observée. La hauteur moyenne des villosités avant le traitement était de 300,0 µm vs 343,7 µm après le traitement ($p = 0,156$). La somme de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes a aussi augmenté, avec une moyenne de 484,3 µm avant le traitement vs 540,3 µm après le traitement ($p = 0,065$). Néanmoins la comparaison avec les patients traités par placebo est très pauvre (un seul patient) [130].

Les symptômes digestifs des patients ont globalement été améliorés après le traitement (mesurés selon le score GSRS), notamment dans la cohorte 3, mais l'efficacité de Nexvax2® n'a toutefois pas encore été prouvée et les études se sont pour le moment déroulées qu'avec des patients sous RSG strict. Il sera donc nécessaire d'évaluer l'importance ou non de ce RSG dans la mise en place de ce vaccin. Tous ces résultats restent tout de même encourageants. Par ailleurs, Nexvax2® a été conçu spécifiquement pour les patients ayant un génotype *HLA-DQ2*, il serait donc également intéressant de créer un autre vaccin pour ceux ayant un génotype *HLA-DQ8*.

2. Infection parasitaire

Pour moduler la tolérance des patients au gluten il est envisagé de les infecter par un parasite. Cette technique intrigante et farfelue est actuellement à l'étude. En effet, les infections par des helminthes induisent une réponse immunomodulatrice, qui théoriquement pourrait avoir un effet bénéfique sur les pathologies inflammatoires de l'hôte infecté. Une première étude a démontré chez douze patients cœliaques que des provocations de gluten associées à une infection par *Necator americanus* pouvaient améliorer la tolérance au gluten (amélioration des valeurs du VHCD, IgA anti-TG2, qualité de vie). Cependant, cette étude a été réalisée sur un faible nombre de participants et sans comparaison avec un placebo [131]. L'objectif de cette nouvelle étude qui sera développée dans ce mémoire est justement de pouvoir comparer l'effet des provocations au gluten associées à une infection par *N. americanus* avec un groupe placebo (provocations au gluten mais sans infection parasitaire) et sur un plus grand nombre de volontaires [132].

54 patients ont été inclus dans l'étude et suivaient un RSG depuis six mois au minimum. Ils ont été répartis selon trois groupes : un groupe placebo (n = 7), un groupe infecté par 20 larves de stade 3 (L3-20) de *N. americanus* (n = 38), et un dernier groupe infecté par 40 larves de stade L3 (L3-40) de *N. americanus* (n = 9). Les infections ont été effectuées en deux fois (semaine 0 et 8), et les provocations au gluten ont débuté quatre semaines après la deuxième infection (semaine 12) par ingestion de pâtes et de pains. Pendant deux semaines les patients ont ingéré 10 mg/j de gluten, puis 50 mg/j pendant dix semaines. Ensuite, ils ont ingéré pendant douze semaines 50 mg/j + 1 g 2/sem, puis 2 g/j pendant six semaines. Après la fin de la première partie de l'étude (semaine 42), les patients des groupes L3-20 et L3-40 n'ayant pas eu d'anomalies cliniques ou histologiques se sont vu proposer une prolongation optionnelle de douze mois de l'étude. Cette prolongation impliquait la consommation d'un régime sans restriction de gluten à une dose supérieure à 10 g/j. Pour suivre les patients, le CSI était complété chaque semaine lors de la première partie de l'étude. De plus, des analyses fécales et sanguines, ainsi que des biopsies intestinales ont été réalisées régulièrement tout au long de l'étude (cf. Figure 41 [132]) [132].

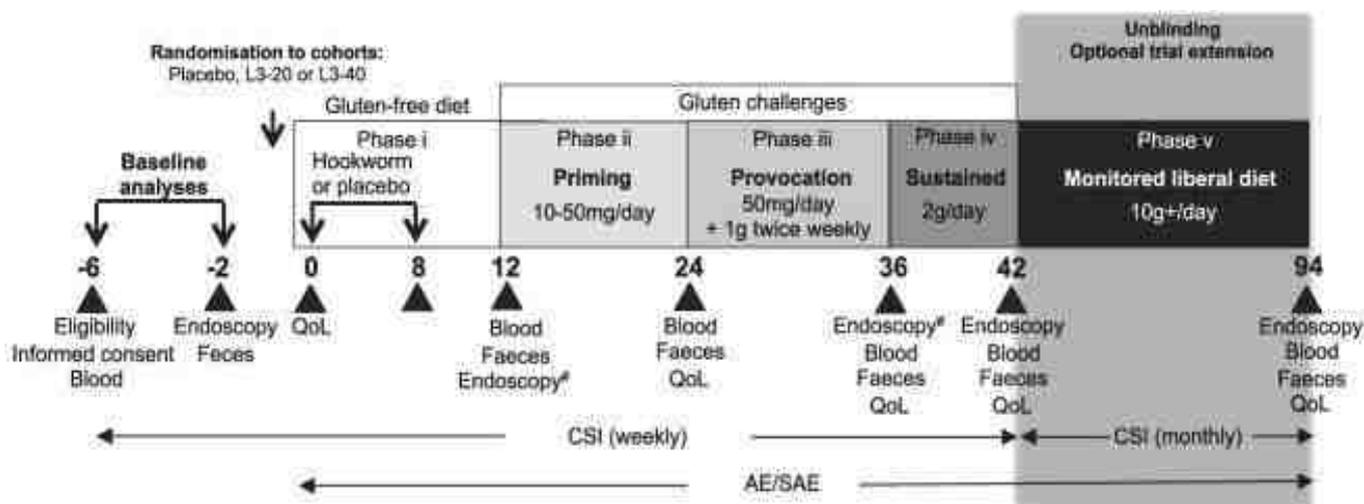


Figure 41 : Déroulement de l'étude [132]

CSI = Coeliac Symptom Index ; AE = Adverst Event ; SAE = Serious AE

Lors des 42 premières semaines (période d'infection + période de provocations au gluten), les principaux EI sont des douleurs abdominales, des diarrhées, de la fatigue, des nausées ou des flatulences. Par rapport au groupe placebo, les groupes infectés par le parasite ont eu significativement moins d'EI pendant la période de provocations. En effet, on dénombre quatre, un et aucun EI respectivement dans les groupes placebo, L3-20 et L3-40 ($p = 0,019$). Au bout des 42 premières semaines, sept patients sont sortis de l'étude (six du groupe L3-20 et un du groupe L3-40). Ces patients ne sont pas sortis à cause des provocations au gluten, mais on note deux volontaires quittant l'étude à cause d'une suspicion d'EI lié à l'infection par *N. americanus* [132].

On observe à la fin de la première partie de l'étude que l'infection par les parasites n'a pas eu d'effet bénéfique sur l'altération de la muqueuse intestinale, puisque l'évolution du VHCD est plus ou moins similaire entre les groupes placebo et L3-20. Le VHCD du groupe L3-40 diminue même de façon plus importante. Concernant le pourcentage en LIE, il augmente davantage lorsque les patients ont été infectés (d'autant plus dans le groupe L3-40). Quant à la concentration en IgA anti-TG2, elle reste inchangée dans les trois groupes (cf. Figure 42 [132]) [132].

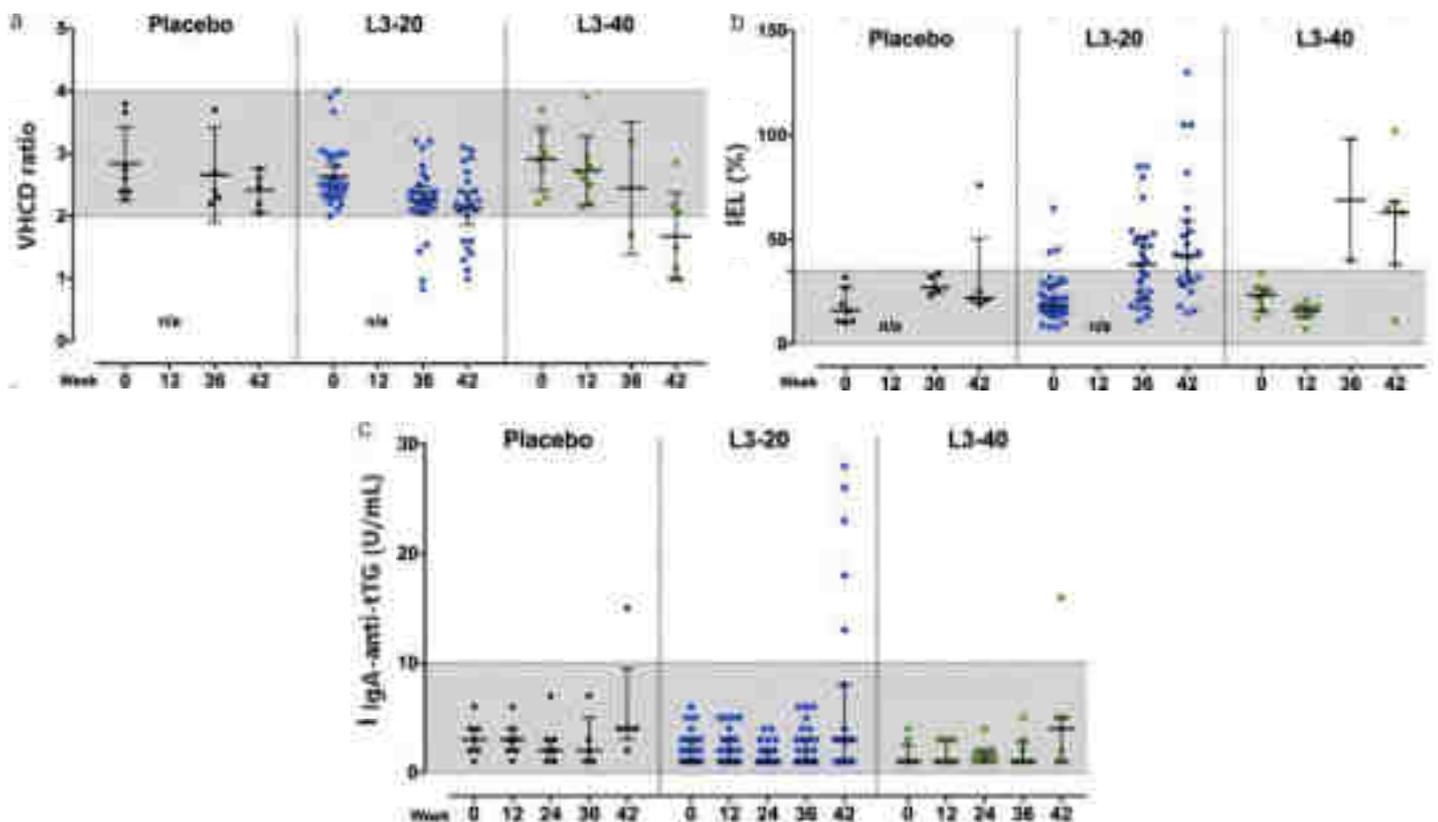


Figure 42 : Evolution du VHCD (a), du pourcentage en LIE (b) et de la concentration en IgA-anti-TG2 (c) entre le début de l'étude et la semaine 42 [132]

VHCD = Villus Height to Crypt Depth ratio ; IEL = Intraepithelial lymphocytes ; tTG = tissue transglutaminase ; n/a = not applicable

En se basant sur les tests PCR et sur l'éosinophilie, les chercheurs ont déterminé que neuf participants des groupes L3-20 et L3-40 n'étaient en réalité pas infectés par *N. americanus*. Ils ont donc décidé de les placer avec les sept autres volontaires du groupe placebo pour faire une comparaison entre les patients ankylostome positif vs ankylostome négatif. Ce qu'on observe, c'est que globalement le VHCD est similaire chez les patients ankylostome positif et négatif. Le CSI montre en revanche une légère amélioration des symptômes chez les patients infectés (cf. Figure 43 [132]) [132].

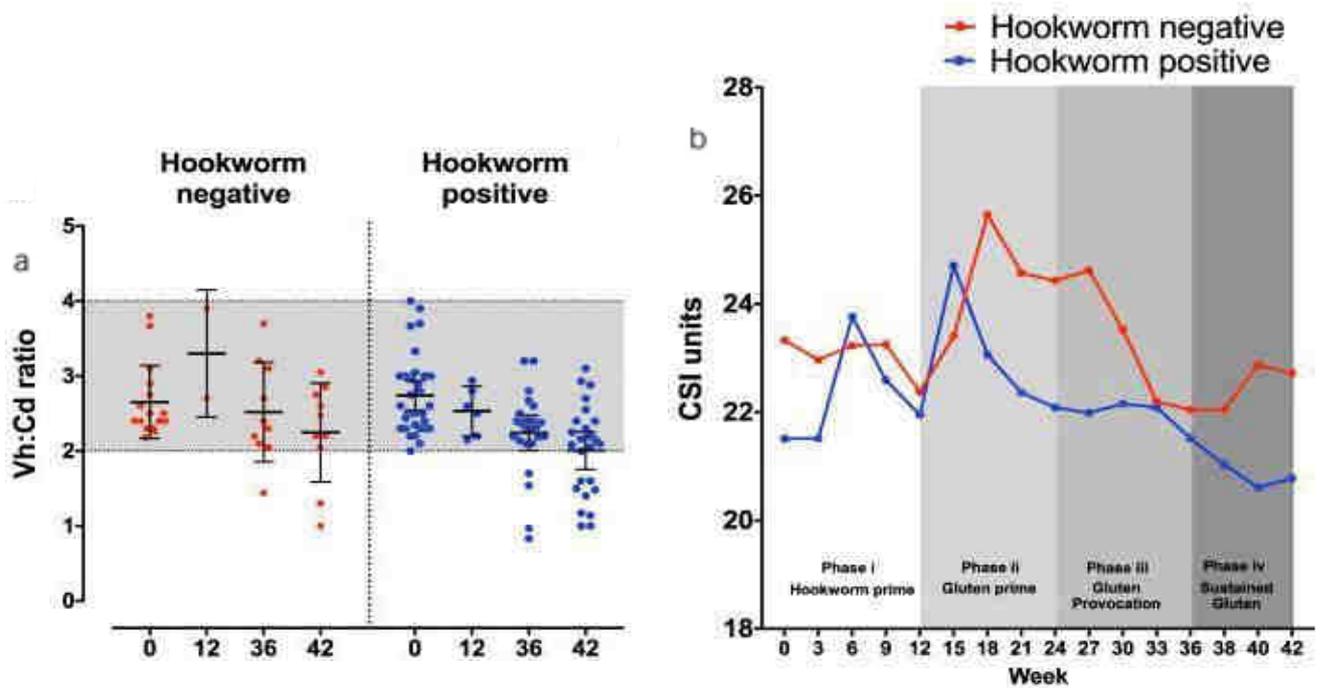


Figure 43 : VHCD (a) et CSI (b) chez les patients ankylostome positif et négatif [132]
 VHCD = Villus Height to Crypt Depth ; CSI = Celiac Symptom Index

Les résultats de la partie optionnelle de l'étude n'ont pas été publiés. Au vu des résultats peu satisfaisants lors de la première partie, peut-être qu'elle a été abandonnée, ou peut-être qu'il y avait trop peu de participants. L'hypothèse de départ était que la réintroduction progressive de gluten seul fournirait une protection limitée par rapport aux patients infectés par *N. americanus*. D'un point de vue histologique et clinique, l'infection par les parasites n'a pas offert une meilleure protection intestinale. Les ankylostomes n'ont pas amélioré la tolérance au gluten lors de sa consommation à des doses modérées (2 g/j), mais semblent tout de même être associées à une amélioration des symptômes lors de consommation du gluten à de plus faibles doses.

F. Synthèse des nouveaux traitements

Ainsi, nous avons pu exposer dans ce mémoire les nouveaux traitements de la MC qui sont actuellement en cours d'étude. Tous les nouveaux principes actifs n'ont pas pu être mentionnés dans ce mémoire, cependant l'ensemble des stratégies thérapeutiques ont été abordées. Nous avons vu la possibilité de réduire la quantité de gluten dans le tube digestif par l'utilisation de plantes OGM ; de croisements de plantes sans gluten ; d'Ac (AGY) ; de polymère complexant ; ou de peptidases (AN-PEP, ALV003) soit pendant la fabrication des PSG ou soit directement par voie orale. Nous avons vu que la restauration du microbiote intestinal est possible, que ce soit par l'utilisation de probiotiques (VSL3[®]) ou de prébiotiques (Orafti Synergy[®]). La modulation de la perméabilité intestinale a également été présentée (larazotide), de même que la réduction de l'effet immunostimulant du gluten (ZED1227, AMG 714). Pour finir, nous avons vu que moduler la tolérance de l'organisme au gluten est aussi envisagée, via l'infestation des patients par des parasites ou par le développement d'un vaccin (Nexvax2[®]) (cf. Figure 44 [21]).

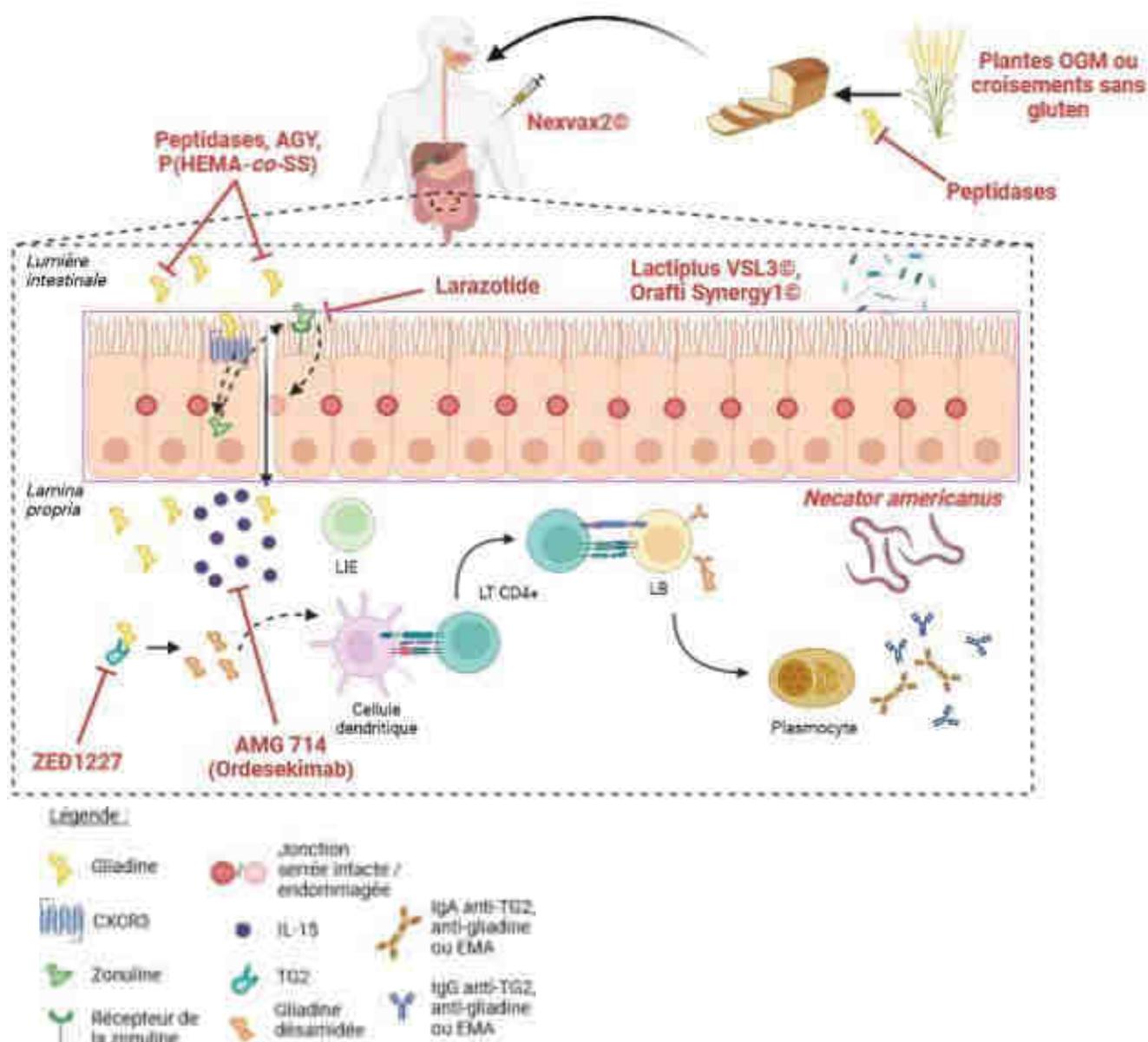


Figure 44 : Nouveaux traitements en cours d'étude détaillés dans ce mémoire [21]

VI. CONCLUSION

Dans ce mémoire, nous avons vu que la maladie cœliaque est une pathologie qui touche une partie non négligeable de la population. Maladie insidieuse, elle est difficilement diagnostiquée du fait de sa symptomatologie souvent discrète, d'autant plus que lorsque des symptômes apparaissent, ils peuvent être assimilés à d'autres pathologies. Quant aux complications, elles peuvent être graves pour la santé. Un seul traitement existe actuellement : le régime sans gluten. Tout aussi efficace que contraignant, ce régime est bien souvent mal suivi. C'est pourquoi la persistance du gluten sous forme de traces dans l'alimentation est fréquente, avec des conséquences pouvant être néfastes pour les patients.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients, de nombreuses études sont en cours et plusieurs stratégies sont explorées. Les techniques utilisées dans le but de réduire le gluten dans l'alimentation (modifications génétiques de plantes, peptidases lors de la production) sont prometteuses pour améliorer l'observance des patients au régime sans gluten, mais n'empêchent pas totalement le risque de contamination. Concernant les techniques qui visent à faciliter la dégradation du gluten dans le tube digestif (peptidases, anticorps, complexation), elles sont aussi encourageantes mais nécessitent des études plus approfondies. D'autres approches, comme la restauration du microbiote intestinal, semblent être de bons compléments dans la prise en charge des patients, tandis que le larazotide, dont le but est de moduler la perméabilité intestinale, est pour le moment le seul principe actif à atteindre les essais cliniques de phase III. Son utilisation mise sur un traitement d'appoint pour diminuer les symptômes de la maladie. De son côté, la réduction de l'effet immunostimulant du gluten (inhibition de la TG2, anticorps anti-IL-15) est une stratégie intéressante avec des résultats prometteurs, mais qui nécessite davantage d'études, tout comme la modulation de la tolérance via la vaccination. Cependant, l'infection parasitaire par *Necator americanus* ne semble pas être une bonne option dans le traitement de la maladie cœliaque au vu des résultats médiocres.

Il est nécessaire de rappeler que toutes les études n'ont pas été abordées dans ce mémoire. Comme énoncé précédemment, de nombreuses autres peptidases sont étudiées, mais également des thérapeutiques déjà utilisées dans d'autres indications (infliximab, adalimumab, par exemple). Par ailleurs, on remarque que les différentes études se focalisent sur une seule cible thérapeutique. En effet, il serait intéressant d'associer des traitements différents, ciblant plusieurs mécanismes physiopathologiques de la maladie. Une éventuelle synergie pourrait être observée.

Depuis la découverte de l'implication du gluten dans l'apparition de la maladie, le traitement n'a malheureusement pas évolué. Pour le moment, les recherches actuelles se concentrent principalement sur des traitements améliorant l'observance du régime sans gluten. Dans l'attente de découvrir un nouveau médicament innovant, l'espoir de voir un jour les patients cœliaques abandonner le régime sans gluten subsiste toujours.

ANNEXE 1 : Projet d'Accueil Individualisé



Bulletin officiel n° 9 du 4-3-2021

Nom de l'élève

Académie :

Département :

Annexe - Projet d'accueil individualisé : PAI

Article D. 351-9 du Code de l'éducation - Circulaire

Le PAI permet aux enfants et adolescents qui présentent des troubles de la santé (physiques ou psychiques) évoluant sur une période longue, de manière continue ou discontinue, d'être accueillis en collectivité scolaire, périscolaire et autres accueils collectifs de mineurs. Il est élaboré avec les responsables légaux, à leur demande, par les équipes de santé de la structure concernée et le directeur d'école, le chef d'établissement ou le directeur de l'établissement, de la structure ou du service d'accueil d'enfants de moins de 6 ans, garants de la mise en œuvre de la lisibilité et de la communication des procédures.

1 - Renseignements administratifs

Élève
Nom / Prénom :
Date de naissance :
Adresse :



Responsables légaux ou élève majeur

Lien de parenté	Nom et prénom	Domicile	Travail	Portable	Signature

Je demande que ce document soit porté à la connaissance des personnels en charge de mon enfant, y compris ceux chargés de la restauration et du temps périscolaire et à ces personnels de pratiquer les gestes et d'administrer les traitements qui y sont prévus.

	PAI 1re demande	Modifications éventuelles			
Date					
Classe					

Vérification annuelle des éléments du PAI fournis par la famille : fiche « Conduite à tenir » actualisée, ordonnance récente, médicaments et matériel si besoin					
Date					
Classe					

Les responsables légaux s'engagent à fournir le matériel et les médicaments prévus et à informer le directeur d'école, le chef d'établissement ou le directeur de la structure, le médecin et l'infirmier de l'éducation nationale en cas de changement de prescription médicale. Le PAI est rédigé dans le cadre du partage d'informations nécessaires à sa mise en place. Seuls l'élève majeur ou les responsables légaux peuvent révéler des informations couvertes par le secret médical.

Établissement scolaire et hors de l'établissement scolaire

Référents	Nom	Adresse administrative	Signature et date	Exemplaire reçu le :
Chef d'établissement Directeur d'école Directeur d'établissement				

© Ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et des Sports > www.education.gouv.fr

ANNEXE 2 : Prise en charge des PSG par courrier



assurance maladie

ALIMENTS SANS GLUTEN

prise en charge

Identification

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

coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits

ANNEXE 3 : Prise en charge des PSG via l'application Ameli



COMPTE AMELI

LA DEMANDE DE PRISE EN CHARGE DES ALIMENTS SANS GLUTEN PLUS SIMPLE, RAPIDE ET ÉCONOMIQUE



COMMENT BÉNÉFICIER DE LA PRISE EN CHARGE DES ALIMENTS SANS GLUTEN EN UTILISANT LE COMPTE AMELI ?



J'ai obtenu un accord de prise en charge pour la maladie cœliaque.



J'ai ouvert mon compte ameli et j'ai téléchargé l'application sur un téléphone portable ou une tablette.



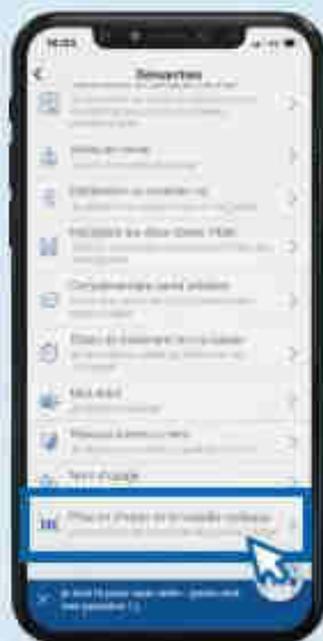
J'ai activé le téléservice dans la rubrique « paramètres » de mon application mobile. Le service n'est pas disponible sur ordinateur.

AVANT DE FAIRE MA DÉCLARATION

• Avant la première utilisation, j'active ce téléservice dans la rubrique « paramètres » de mon application mobile ameli.

• J'accède au service dans la rubrique « Mes démarches »

• Je choisis le mois de ma demande (par défaut l'application propose le mois en cours, mais il est possible de transmettre une demande sur les 12 derniers mois)



MA TÉLÉDECLARATION EN 3 ÉTAPES

1. Je scanne les codes-barres LPP

- Je scanne les codes-barres LPP des aliments sans gluten et renseigne le prix unitaire payé en magasin pour le produit scanné.
- L'application reconnaît automatiquement les codes-barres LPP et les montants de prise en charge de chaque produit.



Je peux poursuivre les scans d'autres produits



Je peux adapter la quantité achetée

Je peux corriger le prix d'achat

Je clique lorsque j'ai fini mes scans

2. J'atteste sur l'honneur

Lorsque j'ai fini de scanner les produits, j'atteste sur l'honneur de l'exactitude des informations renseignées. Je m'engage à conserver les codes-barres et les preuves d'achats à fournir en cas de contrôle.

3. Je valide ma demande

Un message de confirmation de bonne prise en compte s'affiche à la fin de la démarche.

À NOTER

- Je peux transmettre plusieurs demandes dans le mois pour moi-même et/ou l'un de mes bénéficiaires. Par exemple : dans le cas où j'effectue mes achats de produits en plusieurs fois. Attention à ne pas dépasser le montant global du forfait remboursé mensuellement.
- L'association française des intolérants au gluten a réservé un accueil chaleureux au dispositif mis en place dans l'application ameli.

ANNEXE 4 : Notice d'utilisation de l'autotest Gluten® (AAZ®)



NOTICE D'UTILISATION

— **Autotest GLUTEN®** est un autotest de dépistage de la maladie cœliaque sur un prélèvement de sang obtenu au bout du doigt.

— **Autotest GLUTEN®** est un dispositif de diagnostic, in vitro à usage unique.

— **Autotest GLUTEN®** est destiné à une utilisation par des particuliers dans un cadre privé.

— Lisez attentivement et complètement la notice d'utilisation avant de commencer le test.

— Faites le test dans un endroit bien éclairé. Munissez-vous d'une montre ou d'un chronomètre.

CONTENU DU KIT



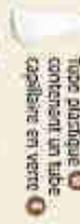
Sachet ❶



Cassette test ❸



Flacon de diluant ❷



Tubo plastique contenant un tube capillaire en verre ❹



Lingette désinfectante ❶



Autopiqueur ❷



Frogne ❸



Fraisement ❶

ÉTAPE 1

- Ouvrez le sachet ❶ et sortez la cassette test ❸. Posez-la sur une surface plane et propre.



ÉTAPE 2

- Lavez-vous les mains au savon et à l'eau chaude, puis séchez-les avant de passer à l'étape suivante.
- Sortez la lingette désinfectante ❶ de son sachet, désinfectez le bout du doigt et attendez que votre doigt soit sec.



ÉTAPE 3

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



ÉTAPE 3 (suite)

- Agitez par retournement le flacon de diluant ❷ plusieurs fois jusqu'à ce que le sang du tube capillaire ❹ soit complètement mélangé avec le diluant.
- Enlevez à nouveau le capuchon du flacon de diluant ❷ et prélevez l'échantillon dilué à l'aide de la pipette ❸ en pressant sa poire.



ÉTAPE 2 (suite)

- Prenez l'autopiqueur ❷ et enlevez son capuchon, touchez-le. Appliquez sa face rouge sur votre doigt et appuyez fermement jusqu'à sentir la pénétration de l'aiguille.



ÉTAPE 3 (suite)

- Placez la pipette ❸ à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt (5) de la cassette test ❸.



ÉTAPE 4

- Ne touchez ni l'aiguille et attendez 5 minutes avant de lire le résultat.
- Appliquez le pansement ❶.

Ne lire pas au-delà de 10 min



5 MIN

Interprétation des résultats suivants

AAZ 1000 v. 03/19/18 © - Tous droits réservés AAZ Europe

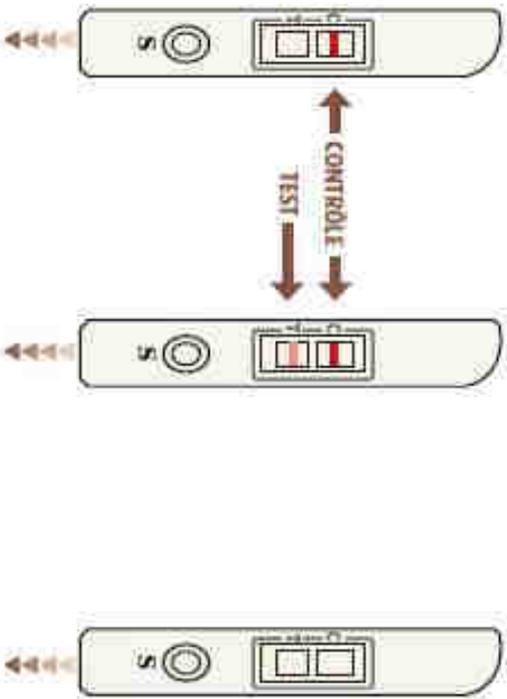


ETAPE 5 : LECTURE DU RESULTAT DE L'AUTOTEST

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

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

**PAS DE BANDE CONTROLE
NI DE BANDE TEST**



VOUS AVEZ PRESENTEMENT PAS LA MALADIE CŒLIACQUE	VOUS AVEZ PRESENTEMENT LA MALADIE CŒLIACQUE	VOUS AVEZ PRESENTEMENT PAS LA MALADIE CŒLIACQUE
<p>Le test indique qu'il n'y a pas d'anticorps anti-transglutaminase IgA* dans le sang échantilloné.</p> <p>La sensibilité de la méthode cœliaque peut exceptionnellement être éliminée.</p> <p>Si les douleurs gastrointestinales persistent, consultez votre médecin.</p>	<p>1. CONCLUT-IL UN MECHEON, DE QUOI possible et infamante - que vous venez de lire "L'Autotest SUIVIR" et que votre résultat est positif.</p> <p>2. Le résultat de votre auto-test devra être confirmé par un test de confirmation en laboratoire.</p> <p>3. Vous ne devez pas commencer de régime sans gluten avant que votre médecin ait reçu le résultat des tests de confirmation. Ceci lui qui confirmera le diagnostic et prescriera le régime sans gluten.</p>	<p>Deux cas de figures possibles :</p> <p>1^{er} CAS : vous présentez peut-être un déficit en IgA* biliaire** ou vous ne pouvez pas être détesté par ANTICORPS (GLUTEN)*.</p> <p>2^{em} CAS : il se peut que vous ayez fait une erreur de manipulation ou que le test n'ait pas fonctionné. Votre test est alors invalide.</p>
VOUS AVEZ PRESENTEMENT PAS LA MALADIE CŒLIACQUE	VOUS AVEZ PRESENTEMENT LA MALADIE CŒLIACQUE	CONSULETEZ VOTRE MEDecin

**Anti-transglutaminase IgA*
**L'absence de diagnostic par tests dans la population générale est due à 15%. Cette absence de diagnostic est expliquée par la sensibilité de la méthode.

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

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

PRINCIPES ET PERFORMANCES DU TEST

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune de l'intestin décelée par la consommation de gluten. Cette dernière se manifeste par différents symptômes : diarrhée, fatigue, douleurs abdominales, anémie, etc. Si l'on se concentre sur la raison de vos symptômes, des tests vous permettent de confirmer le diagnostic par votre médecin avant de commencer un régime sans gluten ou de modifier vos habitudes alimentaires.

Autotest SUIVIR est un autotest de diagnostic de la maladie cœliaque basé sur la détection d'anticorps anti-transglutaminase IgA par un médecin.

En cas de maladie cœliaque, un anticorps spécifique est trouvé dans le sang du patient. L'anticorps anti-transglutaminase IgA. C'est ce marqueur qui est détecté et qui positive le test.

Des faux négatifs (sans IgA) sont possibles (résultats positifs sans avoir les tests de laboratoire usuels) de votre test. Ceci peut résulter d'un déficit en IgA biliaire. Ce déficit en IgA biliaire est mis en évidence par l'absence de bande contrôle C. Dans ce cas, votre médecin prescriera un dosage des IgA anti-transglutaminase en laboratoire.

L'ESPÉRIENCE (Société Européenne Fédérale de Gastro-entérologie, Hépatologie et Maladies Infectieuses) suggère que le dosage des IgA biliaires soit fait en première intention. Pendant un régime sans gluten, le niveau d'auto-anticorps de la maladie cœliaque va diminuer et deviendra indétectable au plus tard 6 mois après le changement de régime. Par conséquent, vous devrez attendre de tout négatif si vous avez un régime sans gluten.

Avec **Autotest SUIVIR** est un bon outil pour le contrôle de l'observance d'un régime sans gluten mais on peut aussi se permettre d'un médecin chez les patients atteints de maladie cœliaque.

Boite de la sensibilité et de la spécificité du test : La sensibilité du test de laboratoire, la sensibilité est de 95,7% et la spécificité de 97,1%. La concordance de votre résultat des tests réalisés à été de 100% entre deux investigations. Le test montre une valeur prédictive positive (99%) de 100% chez les patients positifs avec le test rapide avant accord de leur une biopsie intestinale. Ces patients présenteront leur des résultats de la biopsie ou du microscope indiquent de la maladie cœliaque.

Fiabilité : l'étude de fiabilité de ce test auto-test par des participants présentant à moitié que plus de 98% des participants ayant participé ont obtenu exactement le résultat interprétable.

*Tous résultats sur les infections ou autres complications avec un test de diagnostic d'Autotest SUIVIR sont disponibles à l'observance.

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

- 1. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 2. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 3. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 4. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 5. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 6. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 7. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 8. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 9. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 10. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 11. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 12. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 13. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 14. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.
- 15. Si tel est le résultat de l'auto-test, il est possible que vous ayez contracté la maladie, mais le test peut être faussé.

Des renseignements complémentaires et une vidéo de démonstration sont disponibles sur www.autotest-suvir.com

Autotest SUIVIR
Autotest de diagnostic de la maladie cœliaque

Autotest SUIVIR
Autotest de diagnostic de la maladie cœliaque

CE **0432**

FAMILIARIS FRANCAIS

Autotest SUIVIR est un produit de la société **FAMILIARIS FRANCAIS**, une entreprise française spécialisée dans la production de produits de diagnostic médical.

Autotest SUIVIR est un produit de la société **FAMILIARIS FRANCAIS**, une entreprise française spécialisée dans la production de produits de diagnostic médical.

ANNEXE 5 : Questionnaires GSRS et CeD-GSRS

Un astérisque () représente les questions du CeD-GSRS*

Ce questionnaire porte sur la façon dont vous vous sentez et ce qu'il s'est passé la semaine dernière. Marquez le choix qui s'applique le mieux à vous et à votre situation avec un "X" dans la case.

1*. Avez-vous été dérangé par la DOULEUR OU DE L'INCONFORT DANS LA PARTIE SUPÉRIEURE DE L'ABDOMEN OU DE L'ESTOMAC au cours de la semaine écoulée ?

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

2. Avez-vous été dérangé par des BRÛLURES D'ESTOMAC au cours de la semaine dernière ? (Par brûlures d'estomac nous entendons une sensation désagréable de picotement ou de brûlure dans la poitrine)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

3. Avez-vous été incommodé par des REFLUX ACIDES au cours de la semaine écoulée ? (Par reflux acide nous entendons la sensation de régurgiter de petites quantités d'acide ou d'écoulement de liquide acide ou liquide amer de l'estomac jusqu'à la gorge)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

4*. Avez-vous été dérangé par des DOULEURS DE FAIM dans l'estomac au cours de la semaine dernière ? (Cette sensation de creux dans l'estomac est associée au besoin de manger entre les repas)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

5*. Avez-vous été incommodé par des NAUSEES au cours de la semaine écoulée ? (Par nausée nous signifions une sensation de vouloir vomir ou vomir)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

6*. Avez-vous été dérangé par des GRONDEMENTS dans votre estomac au cours de la semaine dernière ? (Le grondement fait référence aux vibrations ou au bruit dans l'estomac)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

7*. Votre estomac s'est-il senti GONFLE au cours de la semaine dernière ? (Se sentir gonflé fait référence à un gonflement souvent associé à une sensation de gaz ou d'air dans l'estomac)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

8*. Avez-vous été dérangé par des RÔTS au cours de la semaine dernière ? (Le rot fait référence à faire remonter de l'air ou des gaz de l'estomac par la bouche, souvent associés à soulager une sensation de ballonnement)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

9*. Avez-vous été gêné(e) par des FLATULENCES au cours de la semaine écoulée ? (Les gaz ou les flatulences font référence à la nécessité de libérer de l'air ou des gaz de l'intestin, souvent associé à l'apaisement d'une sensation de ballonnement)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

10. Avez-vous été incommodé par de la CONSTIPATION au cours de la semaine écoulée ? (La constipation fait référence à une capacité réduite à vider les intestins)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

11*. Avez-vous été incommodé par de la DIARRHÉE au cours de la semaine écoulée ? (La diarrhée fait référence à une vidange trop fréquente des intestins)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

12*. Avez-vous été dérangé par des SELLES MOLLES au cours de la semaine dernière ? (Si les selles ont été alternativement dures et molles, cette question ne vous concerne que dans la mesure où vous avez été dérangé par les selles molles)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

13. Avez-vous été dérangé par des SELLES DURES au cours de la semaine dernière ? (Si les selles ont été alternativement dures et molles, cette question ne vous concerne que dans la mesure où vous avez été gêné par la dureté des selles)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

14*. Avez-vous été gêné par un BESOIN URGENT D'ALLER AUX TOILETTES au cours de la semaine écoulée ? (Ce besoin urgent d'aller aux toilettes est souvent associé au sentiment de ne pas avoir pleinement le contrôle sur la vidange de l'intestin)

- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

15. En allant aux toilettes au cours de la semaine écoulée, avez-vous eu la SENSATION DE NE PAS VIDER COMPLÈTEMENT LES INTESTINS ? (Ce sentiment d'incomplétude de la vidange signifie que vous ressentez toujours le besoin de passer plus de selles bien que vous vous soyez efforcé de le faire)

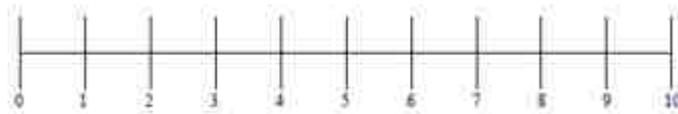
- Pas d'inconfort du tout
- Inconfort mineur
- Inconfort bénin
- Inconfort modéré
- Inconfort modérément sévère
- Inconfort sévère
- Inconfort très sévère

ANNEXE 6 : Questionnaire CeD-PRO

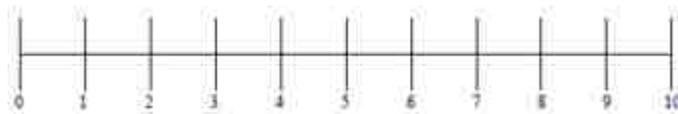
Ce questionnaire porte sur la façon dont vous vous sentez chaque jour. Veuillez le remplir quotidiennement les soirs, à peu près à la même heure.

En pensant à votre pire expérience au cours des dernières 24 heures, quelle a été l'intensité de chacun des symptômes suivants ? Sur les échelles suivantes, choisissez un chiffre pour indiquer comment vous vous êtes senti (0 étant l'absence du symptôme concerné et 10 un inconfort total).

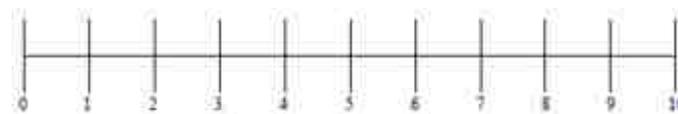
1. Quelle était l'intensité de vos crampes abdominales ?



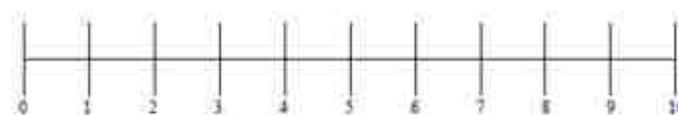
2. Quelle était l'intensité de vos douleurs abdominales ?



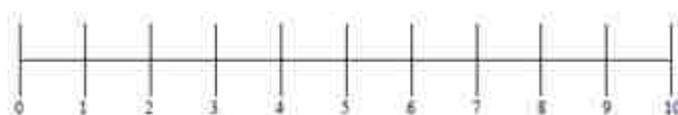
3. Quelle était l'intensité de vos ballonnements ?



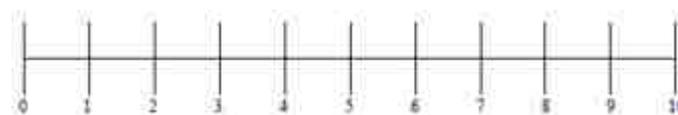
4. Quelle était l'intensité de votre constipation ?



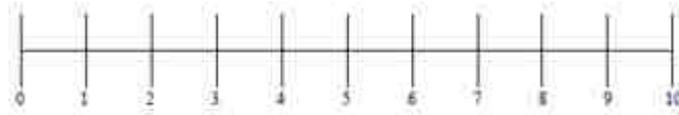
5. Quelle était l'intensité de votre diarrhée ?



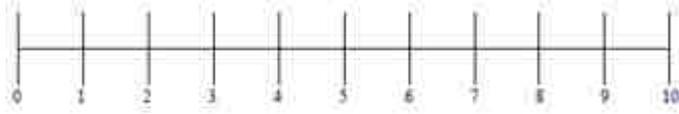
6. Quelle était l'intensité de vos flatulences ?



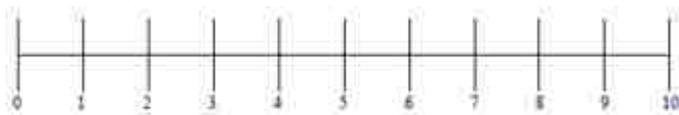
7. Quelle était l'intensité de vos selles molles ?



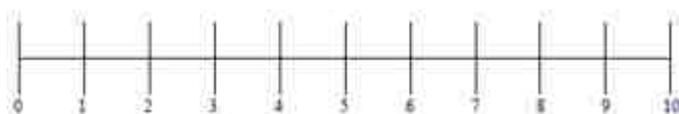
8. Quelle était l'intensité de vos nausées ?



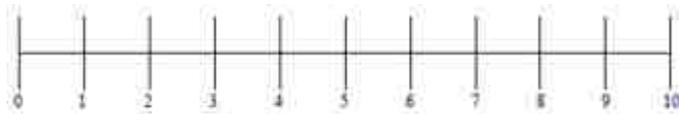
9. Quelle était l'intensité de vos vomissements ?



10. Quelle était l'intensité de vos maux de tête ?



11. Quelle était l'intensité de votre fatigue ?



ANNEXE 7 : Celiac Symptom Index

Questions	1	2	3	4	5
1. Avez-vous été gêné par des douleurs ou des malaises dans le haut de l'abdomen ou le creux de l'estomac au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
2. Avez-vous été gêné par des nausées au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
3. Avez-vous été gêné par des grondements dans votre estomac au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
4. Votre estomac s'est-il gonflé au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
5. Avez-vous été gêné par des diarrhées au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
6. En allant aux toilettes, avez-vous eu la sensation de ne pas complètement vider vos intestins au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
7. Avez-vous été gêné par des douleurs de faim au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
8. Avez-vous été gêné par un faible niveau d'énergie au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
9. Avez-vous été gêné par des maux de tête au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
10. Avez-vous eu des fringales au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
11. Avez-vous eu une perte d'appétit au cours des 4 dernières semaines ?	A aucun moment	Un petit peu	En partie	La plupart du temps	Tout le temps
12. Concernant votre maladie, comment va votre santé ?	Excellente	Bonne	Normale	Mauvaise	Terrible
13. Dans l'ensemble, comment va votre santé ?	Excellente	Bonne	Normale	Mauvaise	Terrible
14. Combien de douleurs physiques avez-vous ressenties au cours des 4 dernières semaines ?	Aucune	Un petit peu	Quelques-unes	Souvent	Beaucoup
15. Je suis à l'aise	Totale-ment d'accord	Plutôt d'accord	Aucun des deux	Plutôt pas d'accord	Totale-ment en désaccord
16. Je suis en aussi bonne santé que n'importe qui que je connais	Totale-ment d'accord	Plutôt d'accord	Aucun des deux	Plutôt pas d'accord	Totale-ment en désaccord

SOURCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] « Maladie cœliaque | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://www.snfge.org/content/maladie-coeliaque> (consulté le 20 juin 2022).
- [2] « Maladie cœliaque ». <https://www.afdiag.fr/les-maladies-liees-au-gluten/maladie-coeliaque/> (consulté le 20 juin 2022).
- [3] « COELIAQUE : Etymologie de COELIAQUE ». <https://www.cnrtl.fr/etymologie/coeliaque> (consulté le 21 juin 2022).
- [4] L. M.S., « A History of Coeliac Disease », 2008, doi: 10.1159/000116768.
- [5] « Chronologie générale | Frise Chronologique ». <https://frise-chronologique.inrap.fr/> (consulté le 20 juin 2022).
- [6] H. This, « Who discovered the gluten and who discovered its production by lixiviation? », p. 12, 2018.
- [7] « Maladie coeliaque : de l'enfance à l'âge adulte », *FMC-HGE*, 27 mars 2013. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/maladie-coeliaque-de-lenfance-a-lage-adulte/> (consulté le 24 juillet 2022).
- [8] « World Gastroenterology Organisation (WGO) », *World Gastroenterology Organisation (WGO)*. <https://www.worldgastroenterology.org> (consulté le 24 juillet 2022).
- [9] C. Catassi *et al.*, « Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974 », *Annals of Medicine*, vol. 42, n° 7, p. 530-538, oct. 2010, doi: 10.3109/07853890.2010.514285.
- [10] S. Lohi *et al.*, « Increasing prevalence of coeliac disease over time », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 26, n° 9, p. 1217-1225, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x.
- [11] « Comprendre l'intolérance au gluten ou maladie cœliaque ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/definition-causes-facteurs-favorisants> (consulté le 23 juin 2022).
- [12] A.-M. Desbiens et Chimiste, « Vive le Gluten libre! », *La Foodie Scientifique*, 4 septembre 2016. <https://lafoodiescientifique.com/vive-le-gluten-libre/> (consulté le 23 juin 2022).
- [13] « Définition du gluten – A.L.I.G. » <https://www.alig.lu/vivre-sans-gluten/definition-du-gluten/> (consulté le 23 juin 2022).
- [14] J.-Z. Zhang, D. Abudoureyimu, M. Wang, S.-R. Yu, et X.-J. Kang, « Association between celiac disease and vitiligo: A review of the literature », *World J Clin Cases*, vol. 9, n° 34, p. 10430-10437, déc. 2021, doi: 10.12998/wjcc.v9.i34.10430.
- [15] G. Goodwin, « Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms », *HRP*, vol. 92, n° 5, p. 285-292, 2019, doi: 10.1159/000503142.
- [16] R. Chibbar et L. A. Dieleman, « The Gut Microbiota in Celiac Disease and Probiotics », *Nutrients*, vol. 11, n° 10, p. 2375, oct. 2019, doi: 10.3390/nu11102375.
- [17] E. F. Verdu, H. J. Galipeau, et B. Jabri, « Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota », *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 12, n° 9, p. 497-506, sept. 2015, doi: 10.1038/nrgastro.2015.90.
- [18] C. Meijer, R. Shamir, H. Szajewska, et L. Mearin, « Celiac Disease Prevention », *Frontiers in Pediatrics*, vol. 6, 2018, Consulté le: 22 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00368>
- [19] J. Gómez-Rial, I. Rivero-Calle, A. Salas, et F. Martínón-Torres, « Rotavirus and autoimmunity », *Journal of Infection*, vol. 81, n° 2, p. 183-189, août 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.041.
- [20] R. Bouziat *et al.*, « Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease », *Science*, vol. 356, n° 6333, p. 44-50, avr. 2017, doi: 10.1126/science.aah5298.
- [21] « BioRender ». <https://biorender.com/> (consulté le 27 août 2022).

- [22] E. Alhassan, A. Yadav, C. P. Kelly, et R. Mukherjee, « Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease », *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, vol. 8, n° 3, p. 335-345, janv. 2019, doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.017.
- [23] G. Caio *et al.*, « Celiac disease: a comprehensive current review », *BMC Medicine*, vol. 17, n° 1, p. 142, juill. 2019, doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- [24] G. Malamut, S. Cording, et N. Cerf-Bensussan, « Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease », *F1000Res*, vol. 8, p. F1000 Faculty Rev-969, juin 2019, doi: 10.12688/f1000research.18701.1.
- [25] B. Meresse, G. Malamut, et N. Cerf-Bensussan, « Celiac Disease: An Immunological Jigsaw », *Immunity*, vol. 36, n° 6, p. 907-919, juin 2012, doi: 10.1016/j.immuni.2012.06.006.
- [26] A. K. Akobeng, P. Singh, M. Kumar, et S. Al Khodor, « Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications », *Eur J Nutr*, vol. 59, n° 8, p. 3369-3390, déc. 2020, doi: 10.1007/s00394-020-02324-y.
- [27] Y. Junker *et al.*, « Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4 », *J Exp Med*, vol. 209, n° 13, p. 2395-2408, déc. 2012, doi: 10.1084/jem.20102660.
- [28] « Intolérance au gluten : quels symptômes ? » <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/symptomes-diagnostic-evolution-intolerance-gluten> (consulté le 30 juin 2022).
- [29] J. F. Ludvigsson *et al.*, « The Oslo definitions for coeliac disease and related terms », *Gut*, vol. 62, n° 1, p. 43-52, janv. 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- [30] M. Rashid et J. Lee, « Tests sérologiques dans la maladie cœliaque », *Can Fam Physician*, vol. 62, n° 1, p. e11-e17, janv. 2016.
- [31] « Approach to patients with refractory coeliac... | F1000Research » <https://f1000research.com/articles/5-2544/v1> (consulté le 15 juillet 2022).
- [32] A. Rubio-Tapia et J. A. Murray, « Classification and management of refractory coeliac disease », *Gut*, vol. 59, n° 4, p. 547-557, avr. 2010, doi: 10.1136/gut.2009.195131.
- [33] J. Cosnes et I. Nion-Larmurier, « Les complications de la maladie cœliaque », *Pathologie Biologie*, vol. 61, n° 2, p. e21-e26, avr. 2013, doi: 10.1016/j.patbio.2011.03.004.
- [34] J. Askling, M. Linet, G. Gridley, T. S. Halstensen, K. Ekström, et A. Ekbom, « Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis », *Gastroenterology*, vol. 123, n° 5, p. 1428-1435, nov. 2002, doi: 10.1053/gast.2002.36585.
- [35] N. Zekhnini et P. Hainaut, « COMPLICATION DIGESTIVE MALIGNNE CHEZ UN PATIENT CÆLIAQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE ».
- [36] Y. Gao, S. Y. Kristinsson, L. R. Goldin, M. Björkholm, N. E. Caporaso, et O. Landgren, « Lymphoma risk following celiac disease diagnosed in Sweden from the mid-1970s to the early 21st Century », *Gastroenterology*, vol. 136, n° 1, p. 91-98, janv. 2009, doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.031.
- [37] M. Silano, U. Volta, A. M. Mecchia, M. Dessì, R. Di Benedetto, et M. De Vincenzi, « Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk », *BMC Gastroenterol*, vol. 7, p. 8, mars 2007, doi: 10.1186/1471-230X-7-8.
- [38] A. Al-Toma *et al.*, « European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders », *United European Gastroenterol J*, vol. 7, n° 5, p. 583-613, juin 2019, doi: 10.1177/2050640619844125.
- [39] P. Elfström, S. M. Montgomery, O. Kämpe, A. Ekbom, et J. F. Ludvigsson, « Risk of Thyroid Disease in Individuals with Celiac Disease », *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 93, n° 10, p. 3915-3921, oct. 2008, doi: 10.1210/jc.2008-0798.
- [40] K. A. Hunt *et al.*, « A common CTLA4 haplotype associated with coeliac disease », *Eur J Hum Genet*, vol. 13, n° 4, p. 440-444, avr. 2005, doi: 10.1038/sj.ejhg.5201357.
- [41] « Dermatite herpétiforme - Troubles dermatologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/maladies-bulleuses/dermatite-herp%C3%A9tiforme> (consulté le 23 août 2022).

- [42] V. Doffoel-Hantz, M. Cogné, A. Sparsa, J.-M. Bonnetblanc, M. Drouet, et C. Bédane, « Physiopathologie de la dermatite herpétiforme. Données actuelles », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 135, n° 11, p. 784-788, nov. 2008, doi: 10.1016/j.annder.2008.02.030.
- [43] G. Corrao *et al.*, « Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study », *The Lancet*, vol. 358, n° 9279, p. 356-361, août 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(01)05554-4.
- [44] G. Malamut *et al.*, « Presentation and Long-Term Follow-up of Refractory Celiac Disease: Comparison of Type I With Type II », *Gastroenterology*, vol. 136, n° 1, p. 81-90, janv. 2009, doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.069.
- [45] « FMC-HGE : Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie », *FMC-HGE*. <https://www.fmcgastro.org/> (consulté le 5 juillet 2022).
- [46] « Les autotests gluten ». <https://www.afdiag.fr/actualites/les-autotests-gluten/> (consulté le 11 juillet 2022).
- [47] « fiche_buts_maladie_coeliaque.pdf ». Consulté le: 28 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_buts_maladie_coeliaque.pdf
- [48] V. Villanacci, P. Ceppa, E. Tavani, C. Vindigni, et U. Volta, « Coeliac disease: The histology report », *Digestive and Liver Disease*, vol. 43, p. S385-S395, mars 2011, doi: 10.1016/S1590-8658(11)60594-X.
- [49] J.-B. FRON, « Maladie cœliaque », *RecoMédicales pour la pratique en médecine générale*, 16 avril 2020. <https://recomedicales.fr/recommandations/maladie-coeliaque/> (consulté le 6 juillet 2022).
- [50] J. M. L. Tjon *et al.*, « Defective synthesis or association of T-cell receptor chains underlies loss of surface T-cell receptor-CD3 expression in enteropathy-associated T-cell lymphoma », *Blood*, vol. 112, n° 13, p. 5103-5110, déc. 2008, doi: 10.1182/blood-2008-04-150748.
- [51] « Lucid visual collaboration suite: Log in ». <https://lucid.app/users/login#/login> (consulté le 6 juillet 2022).
- [52] F. Valitutti, C. M. Trovato, M. Montuori, et S. Cucchiara, « Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight12 », *Adv Nutr*, vol. 8, n° 2, p. 356-361, mars 2017, doi: 10.3945/an.116.013292.
- [53] I. A. Hujoel et J. A. Murray, « Refractory Celiac Disease », *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 22, n° 4, p. 18, avr. 2020, doi: 10.1007/s11894-020-0756-8.
- [54] A. Chmielewska, M. Pieścik-Lech, H. Szajewska, et R. Shamir, « Primary Prevention of Celiac Disease: Environmental Factors with a Focus on Early Nutrition », *ANM*, vol. 67, n° Suppl. 2, p. 43-50, 2015, doi: 10.1159/000440992.
- [55] K. M. Kemppainen *et al.*, « Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 15, n° 5, p. 694-702.e5, mai 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.033.
- [56] I. Kiliccalan, « Is the Rotavirus Vaccine Really Associated with a Decreased Risk of Developing Celiac and Other Autoimmune Diseases? », *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 12, n° 4, oct. 2021, doi: 10.5041/RMMJ.10450.
- [57] M. Hemming-Harlo, M.-L. Lähdeaho, M. Mäki, et T. Vesikari, « Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 38, n° 5, p. 539-541, mai 2019, doi: 10.1097/INF.0000000000002281.
- [58] « Prévenir le risque d'infections à rotavirus chez le nourrisson : 2 nouveaux vaccins remboursés | ameli.fr | Sage-femme », 2 décembre 2022. <https://www.ameli.fr/sage-femme/actualites/prevenir-le-risque-d-infections-rotavirus-chez-le-nourrisson-2-nouveaux-vaccins-rembourses> (consulté le 27 janvier 2023).
- [59] « Régime alimentaire sans gluten ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/regime-alimentaire> (consulté le 7 juillet 2022).
- [60] D. AYAD, « Mon histoire », *Maladie Coeliaque*. <https://maladie-coeliaque.com/mon-histoire/> (consulté le 9 juillet 2022).
- [61] « alimentation_sans_gluten-snfge-cregg_2017.pdf ». Consulté le: 7 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur:

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Bibliotheque_scientifique/alimentation_sans_gluten-snfge-cregg_2017.pdf

- [62] « Affiche Recto - Cuisiner sans gluten en collectivité - AFDIAG 2013.indd », p. 1.
- [63] « Le logo « épi barré » ». <https://www.afdiag.fr/au-quotidien/le-logo-epi-de-ble-barre/> (consulté le 9 juillet 2022).
- [64] G. Vici, L. Belli, M. Biondi, et V. Polzonetti, « Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review », *Clinical Nutrition*, vol. 35, n° 6, p. 1236-1241, déc. 2016, doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.002.
- [65] S. De las Heras-Delgado *et al.*, « Assessment of price and nutritional quality of gluten-free products versus their analogues with gluten through the algorithm of the nutri-score front-of-package labeling system », *Food Funct.*, vol. 12, n° 10, p. 4424-4433, 2021, doi: 10.1039/D0FO02630A.
- [66] « GLUTEN : Etymologie de GLUTEN ». <https://www.cnrtl.fr/etymologie/gluten> (consulté le 23 septembre 2022).
- [67] « Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments ». <https://ciqual.anses.fr/> (consulté le 25 septembre 2022).
- [68] « Stage d'éducation nutritionnelle 9/12 ans ». <https://www.afdiag.fr/stages-sejours/stage-deducation-nutritionnelle/> (consulté le 11 juillet 2022).
- [69] « École inclusive », *Ministère de l'Éducation Nationale et de la Jeunesse*. <https://www.education.gouv.fr/bo/21/Hebdo9/MENE2104832C.htm> (consulté le 9 février 2023).
- [70] « Qu'est-ce qu'un projet d'accueil individualisé (PAI) ? » <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21392> (consulté le 11 juillet 2022).
- [71] « L'intolérance au gluten au quotidien ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/suivi-medical-vie-quotidienne> (consulté le 6 juillet 2022).
- [72] « Voyager sans gluten ». <https://www.afdiag.fr/au-quotidien/voyager-sans-gluten/> (consulté le 10 juillet 2022).
- [73] « Intolérance au gluten : votre prise en charge ». <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-aliments-sans-gluten-ameli> (consulté le 9 février 2023).
- [74] « Intolérance au gluten : votre prise en charge ». <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-aliments-sans-gluten-ameli> (consulté le 6 juillet 2022).
- [75] M. Fernández Miaja, J. J. Díaz Martín, S. Jiménez Treviño, M. Suárez González, et C. Bousoño García, « Study of adherence to the gluten-free diet in coeliac patients », *Anales de Pediatría (English Edition)*, vol. 94, n° 6, p. 377-384, juin 2021, doi: 10.1016/j.anpede.2020.06.012.
- [76] E. Roma, A. Roubani, E. Kolia, J. Panayiotou, A. Zellos, et V. P. Syriopoulou, « Dietary compliance and life style of children with coeliac disease », *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, vol. 23, n° 2, p. 176-182, avr. 2010, doi: 10.1111/j.1365-277X.2009.01036.x.
- [77] B. Fatima, « Le régime sans gluten en Algérie : observance, difficultés et problèmes d'application chez les malades cœliaques », vol. 1, p. 10, 2016.
- [78] V. Segura, Á. Ruiz-Carnicer, C. Sousa, et M. de L. Moreno, « New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options », *Nutrients*, vol. 13, n° 7, p. 2146, juin 2021, doi: 10.3390/nu13072146.
- [79] J. König, S. Holster, M. J. Bruins, et R. J. Brummer, « Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting », *Sci Rep*, vol. 7, p. 13100, oct. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-13587-7.
- [80] B. Ali et A. R. Khan, « Efficacy of Probiotics in Management of Celiac Disease », *Cureus*, vol. 14, n° 2, p. e22031, doi: 10.7759/cureus.22031.
- [81] G. Marasco *et al.*, « Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients », *Nutrients*, vol. 12, n° 9, p. 2674, sept. 2020, doi: 10.3390/nu12092674.
- [82] G. Midhagen et C. Hallert, « High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study », *Am J Gastroenterology*, vol. 98, n° 9, p. 2023-2026, sept. 2003, doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07632.x.

- [83] S. Vivas, J. M. R. de Morales, F. Ramos, et D. Suárez-Vilela, « Alemtuzumab for Refractory Celiac Disease in a Patient at Risk for Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma », *N Engl J Med*, vol. 354, n° 23, p. 2514-2515, juin 2006, doi: 10.1056/NEJMc053129.
- [84] M. Caproni, E. Antiga, L. Melani, P. Fabbri, et T. I. G. for C. Immunopathology, « Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis », *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 23, n° 6, p. 633-638, 2009, doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x.
- [85] « Accueil - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (consulté le 21 décembre 2022).
- [86] S. M. Debol, M. J. Herron, et R. D. Nelson, « Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction », *J Leukoc Biol*, vol. 62, n° 6, p. 827-836, déc. 1997, doi: 10.1002/jlb.62.6.827.
- [87] P. Collin, E. Pukkala, et T. Reunala, « Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. », *Gut*, vol. 38, n° 4, p. 528-530, avr. 1996.
- [88] E. Willsted, M. Lee, L. C. Wong, et A. Cooper, « Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis », *Australas J Dermatol*, vol. 46, n° 2, p. 101-103, mai 2005, doi: 10.1111/j.1440-0960.2005.00152.x.
- [89] « autotest GLUTEN® 2ème génération ». <https://www.autotest-sante.com/fr/autotest-GLUTEN-118.html> (consulté le 9 février 2023).
- [90] « annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf ». Consulté le: 19 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf
- [91] « Thériaque ». https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php (consulté le 19 janvier 2023).
- [92] M. Mirojane, « Certification des logiciels d'aide à la dispensation en pharmacie d'officine », 2022.
- [93] « Aphte de la bouche : symptômes et causes ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/aphte/definition-symptomes-facteurs-favorisants-causes> (consulté le 20 janvier 2023).
- [94] « Aphte de la bouche : que faire ? » <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/aphte/que-faire-quand-consulter> (consulté le 20 janvier 2023).
- [95] « Que faire quand on est fatigué ? » <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/bons-reflexes-cas-faut-consulter> (consulté le 20 janvier 2023).
- [96] D. Schuppan *et al.*, « A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease », *N Engl J Med*, vol. 385, n° 1, p. 35-45, juill. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2032441.
- [97] « Évolution historique de la sélection », *SEMAE Pédagogie*. <https://www.semae-pedagogie.org/sujet/evolution-historique-selection/> (consulté le 2 octobre 2022).
- [98] G. J. Tanner, M. J. Blundell, M. L. Colgrave, et C. A. Howitt, « Creation of the first ultra-low gluten barley (*Hordeum vulgare* L.) for coeliac and gluten-intolerant populations », *Plant Biotechnology Journal*, vol. 14, n° 4, p. 1139-1150, 2016, doi: 10.1111/pbi.12482.
- [99] « ARN interférence – SeleXel ». <http://selexel.com/fr/science-2/arn-interference/> (consulté le 16 octobre 2022).
- [100] « Thérapies à ARN · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/therapies-a-arn/> (consulté le 3 octobre 2022).
- [101] F. Barro *et al.*, « Targeting of prolamins by RNAi in bread wheat: effectiveness of seven silencing-fragment combinations for obtaining lines devoid of coeliac disease epitopes from highly immunogenic gliadins », *Plant Biotechnology Journal*, vol. 14, n° 3, p. 986-996, 2016, doi: 10.1111/pbi.12455.
- [102] « Edition du génome et retouche génétique par le système CRISPER-CAS9 », *SEMAE Pédagogie*. <https://www.semae-pedagogie.org/sujet/biotechnologies-edition-genome-retouche-genetique-crispr-cas9/> (consulté le 16 octobre 2022).
- [103] S. Sánchez-León *et al.*, « Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9 », *Plant Biotechnology Journal*, vol. 16, n° 4, p. 902-910, 2018, doi: 10.1111/pbi.12837.

- [104] L. J. Guerdrum et C. W. Bamforth, « Prolamin Levels through Brewing and the Impact of Prolyl Endoproteinase », *Journal of the American Society of Brewing Chemists*, vol. 70, n° 1, p. 35-38, janv. 2012, doi: 10.1094/ASBCJ-2012-0130-01.
- [105] T. Walter, H. Wieser, et P. Koehler, « Degradation of gluten in rye sourdough products by means of a proline-specific peptidase », *Eur Food Res Technol*, vol. 240, n° 3, p. 517-524, mars 2015, doi: 10.1007/s00217-014-2350-5.
- [106] B. N. Salden *et al.*, « Randomised clinical study: Aspergillus niger-derived enzyme digests gluten in the stomach of healthy volunteers », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 42, n° 3, p. 273-285, août 2015, doi: 10.1111/apt.13266.
- [107] B. G. & C. KG, « GluteZym® », *Entreprise*. <https://www.biogena.com/fr-FR/produits/glutezym-60-kapseln.html> (consulté le 4 novembre 2022).
- [108] M.-L. Lähdeaho *et al.*, « Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients With Celiac Disease », *Gastroenterology*, vol. 146, n° 7, p. 1649-1658, juin 2014, doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.031.
- [109] D. A. Leffler *et al.*, « Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial », *Gastroenterology*, vol. 148, n° 7, p. 1311-1319.e6, juin 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.008.
- [110] D. A. Sample *et al.*, « AGY, a Novel Egg Yolk-Derived Anti-gliadin Antibody, Is Safe for Patients with Celiac Disease », *Dig Dis Sci*, vol. 62, n° 5, p. 1277-1285, mai 2017, doi: 10.1007/s10620-016-4426-5.
- [111] « Scheme of the synthesis of copolymer P (SSNa-co-HEMA). Monomers [sodium... », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Scheme-of-the-synthesis-of-copolymer-P-SSNa-co-HEMA-Monomers-sodium-4-styrene_fig1_317798011 (consulté le 2 février 2023).
- [112] M. Pinier *et al.*, « Polymeric Binders Suppress Gliadin-Induced Toxicity in the Intestinal Epithelium », *Gastroenterology*, vol. 136, n° 1, p. 288-298, janv. 2009, doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.016.
- [113] M. Pinier *et al.*, « The Copolymer P(HEMA-co-SS) Binds Gluten and Reduces Immune Response in Gluten-Sensitized Mice and Human Tissues », *Gastroenterology*, vol. 142, n° 2, p. 316-325.e12, févr. 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.038.
- [114] « Lactiplus VSL#3® ». <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactiplus-vsl3> (consulté le 20 septembre 2022).
- [115] M. D. Angelis *et al.*, « VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue probiotics and gluten intolerance », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1762, n° 1, p. 80-93, janv. 2006, doi: 10.1016/j.bbadis.2005.09.008.
- [116] « Fructo-oligosaccharides (FOS) - Complément alimentaire », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/fructo-oligosaccharides-oligofructoses-fos.html> (consulté le 20 septembre 2022).
- [117] « Inulines - Complément alimentaire », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/inulines.html> (consulté le 20 septembre 2022).
- [118] K. Feruś, N. Drabińska, U. Krupa-Kozak, et E. Jarocka-Cyrta, « A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial to Evaluate the Effect of Supplementation with Prebiotic Synergy 1 on Iron Homeostasis in Children and Adolescents with Celiac Disease Treated with a Gluten-Free Diet », *Nutrients*, vol. 10, n° 11, Art. n° 11, nov. 2018, doi: 10.3390/nu10111818.
- [119] G. Nicolas et S. Vaulont, « Le mécanisme d'action de l'hepcidine déchiffré », *ms*, vol. 21, n° 1, p. 7-9, 2005.
- [120] K. Demiroren, « Can a Synbiotic Supplementation Contribute to Decreasing Anti-Tissue Transglutaminase Levels in Children with Potential Celiac Disease? », *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, vol. 23, n° 4, p. 397-404, juill. 2020, doi: 10.5223/pghn.2020.23.4.397.
- [121] « Transplantation fécale », *FMC-HGE*. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/> (consulté le 26 janvier 2023).

- [122] « Récidives d'infection à *Clostridium difficile* : l'importance du microbiote intestinal », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-402/recidives-d-infection-a-clostridium-difficile-l-importance-du-microbiote-intestinal> (consulté le 26 janvier 2023).
- [123] Y. H. van Beurden, T. van Gils, N. A. van Gils, Z. Kassam, C. J. J. Mulder, et N. Aparicio-Pagés, « Serendipity in Refractory Celiac Disease: Full Recovery of Duodenal Villi and Clinical Symptoms after Fecal Microbiota Transfer », *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, vol. 25, n° 3, Art. n° 3, sept. 2016, doi: 10.15403/jgld.2014.1121.253.cel.
- [124] S. Khaleghi, J. M. Ju, A. Lamba, et J. A. Murray, « The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate », *Therap Adv Gastroenterol*, vol. 9, n° 1, p. 37-49, janv. 2016, doi: 10.1177/1756283X15616576.
- [125] « Figure 2-Modèle simplifié des interactions entre les principales... », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Modele-simplifie-des-interactions-entre-les-principales-proteines-formant-les-jonctions_fig2_281014571 (consulté le 1 octobre 2022).
- [126] « Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study - Kelly - 2013 - Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12147> (consulté le 29 septembre 2022).
- [127] C. Büchold *et al.*, « Features of ZED1227: The First-In-Class Tissue Transglutaminase Inhibitor Undergoing Clinical Evaluation for the Treatment of Celiac Disease », *Cells*, vol. 11, n° 10, p. 1667, mai 2022, doi: 10.3390/cells11101667.
- [128] D. A. Leffler *et al.*, « A Validated Disease-Specific Symptom Index for Adults With Celiac Disease », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, n° 12, p. 1328-1334.e3, déc. 2009, doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.031.
- [129] M.-L. Lähdeaho *et al.*, « Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study », *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 4, n° 12, p. 948-959, déc. 2019, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30264-X.
- [130] A. J. M. Daveson *et al.*, « Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Intestinal Histology and Plasma Cytokines with Escalating Dose Regimens of Nexvax2 in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study », *EBioMedicine*, vol. 26, p. 78-90, nov. 2017, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.11.018.
- [131] J. Croese *et al.*, « Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 135, n° 2, p. 508-516, févr. 2015, doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.022.
- [132] J. Croese *et al.*, « Randomized, Placebo Controlled Trial of Experimental Hookworm Infection for Improving Gluten Tolerance in Celiac Disease », *Clin Transl Gastroenterol*, vol. 11, n° 12, p. e00274, nov. 2020, doi: 10.14309/ctg.0000000000000274.