

THÈSE pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Isabelle RICHARD

Présentée et soutenue publiquement le 3 décembre 2007

**LA MALADIE COELIAQUE :
DU DIAGNOSTIC À LA PRISE EN CHARGE**

Président :

M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du Jury :

Mme Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences de Biochimie

M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences de Toxicologie

Mme Isabelle HOUIS, Pharmacien d'Officine

TABLE DES MATIERES

Index des figures	4
Index des tableaux	5
Lexique des abréviations	6
Introduction	8
1 Généralités	9
1.1 Définition	9
1.2 Historique de la maladie	11
2 Prévalence	12
3 Manifestations cliniques et biologiques de la maladie coeliaque	15
3.1 Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten	15
3.2 La maladie coeliaque de l'enfant	16
3.2.1 Chez le nourrisson.....	16
3.2.2 Chez l'enfant et l'adolescent	17
3.2.3 Les formes silencieuses	17
3.2.4 Le retentissement nutritionnel de la malabsorption intestinale	18
3.2.5 L'évolution au long cours.....	18
3.2.6 Effets du régime sans gluten	20
3.3 La maladie coeliaque de l'adulte	20
3.3.1 Forme classique.....	21
3.3.2 Formes atypiques ou pauci-symptomatiques.....	21
3.3.2.1 Symptômes digestifs mineurs	21
3.3.2.2 Symptômes extra-intestinaux.....	22
3.3.3 Formes silencieuses dépistées dans des groupes à risque.....	23
3.3.4 Réponse au régime sans gluten	23
3.4 Manifestations associées	24
3.4.1 Atteintes cutanéomuqueuses	25
3.4.2 Endocrinopathies	26
3.4.3 Pathologies hépatobiliaires	26
3.4.4 Déficits immunitaires	26
3.4.5 Atteintes ostéo-articulaires	27
3.4.6 Atteintes neurologiques	27
3.4.7 Trisomie 21	28
3.4.8 Troubles génitaux	28
3.5 Complications de la maladie coeliaque	29
3.5.1 Complications carencielles	29
3.5.2 Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique	29
3.5.3 Complications malignes	29
3.5.3.1 Sprue réfractaire.....	30
3.5.3.2 Lymphomes	31
3.5.3.3 Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales	32
4 Mécanisme physiopathologique d'apparition de la maladie	33
4.1 Facteurs environnementaux	33
4.1.1 Le gluten : facteur environnemental indispensable	33
4.1.2 Autres facteurs environnementaux	38
4.2 Facteurs de prédisposition génétique	38
4.2.1 Gènes HLA.....	38

4.2.2	Autres gènes	40
4.3	Mécanisme physiopathologique de la maladie coeliaque	40
4.3.1	La liaison des peptides du gluten aux molécules HLA-DQ2/8 stimule la réponse immunitaire adaptative dans l'intestin	40
4.3.2	Rôle de l'interleukine 15, induite par le peptide 31-43/49 des α -gliadines, dans l'inflammation intestinale.....	44
4.3.2.1	L'IL15 favorise la réponse CD4 spécifique du gluten dans le chorion.....	44
4.3.2.2	L'IL15 permet l'activation des lymphocytes T intra-épithéliaux indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten.....	44
4.3.3	Origine de deux complications de la maladie coeliaque, sprue réfractaire et lymphome T intestinal à partir des LIE.....	48
4.3.4	Implications thérapeutiques et conclusion.....	49
5	Critères diagnostiques de la maladie coeliaque	51
5.1	Les différentes étapes du diagnostic.....	51
5.2	Diagnostic sérologique.....	52
5.2.1	Anticorps anti-endomysium	52
5.2.2	Anticorps anti-transglutaminase.....	53
5.2.3	Anticorps anti-réticuline.....	53
5.2.4	Anticorps anti-gliadine.....	54
5.2.5	Sensibilité et spécificité des marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque	55
5.2.6	Groupe HLA DQ2/DQ8	55
5.3	Diagnostic histologique.....	56
5.3.1	Histologie de la muqueuse intestinale normale	56
5.3.2	Biopsie intestinale : conditions de prélèvement et recommandations	59
5.3.3	Diagnostic histologique de maladie coeliaque	60
5.3.3.1	Evaluation de l'atrophie villositaire.....	60
5.3.3.1.1	Classification de l'atrophie villositaire	61
5.3.3.1.2	Classification histologique de la maladie coeliaque.....	62
5.3.3.1.3	Evaluation de l'atrophie villositaire en pratique : utilisation d'une classification simplifiée	64
5.3.3.2	Autres critères histologiques.....	65
5.3.3.2.1	Augmentation du nombre des LIE et altération de l'épithélium de surface	65
5.3.3.2.2	Hyperplasie des cryptes	65
5.3.3.2.3	Infiltration du chorion	65
5.3.4	Maladie coeliaque sous régime sans gluten.....	66
5.3.5	Notion de tolérance	66
5.4	Diagnostic différentiel.....	67
5.5	Stratégie de diagnostic.....	68
5.6	Faut-il dépister la maladie coeliaque ?.....	70
6	Prise en charge initiale et suivi du patient coeliaque	72
6.1	Les différentes étapes de la prise en charge.....	72
6.2	Bilan clinique et biologique complet.....	74
6.3	Instauration du traitement.....	74
6.3.1	Régime sans gluten.....	74
6.3.1.1	Définition d'un produit sans gluten	76
6.3.1.2	Conduite du régime sans gluten : questions des patients	76
6.3.1.2.1	Quels végétaux contiennent du gluten ?.....	76
6.3.1.2.2	Quels sont les aliments autorisés et interdits ?.....	79
6.3.1.2.3	Comment lire les étiquettes ?.....	80
6.3.1.2.3.1	Les produits dérivés non protéiques : les amidons et les dextrines.....	80
6.3.1.2.3.2	Les produits dérivés fabriqués par hydrolyse des protéines du blé, de l'orge ou du seigle	81
6.3.1.2.4	Y a-t-il du gluten dans les alcools ?.....	83
6.3.1.2.5	Qu'est-ce que la contamination croisée ?.....	84
6.3.1.2.6	Régime sans gluten et médicaments	84

6.3.1.2.7	Les aliments sans gluten sont-ils remboursés ?	85
6.3.1.2.7.1	Produits concernés	85
6.3.1.2.7.2	Modalités de remboursement	86
6.3.1.2.7.3	Prise en charge et bases de remboursement	86
6.3.2	Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose	87
6.3.3	Traitements complémentaires	87
6.4	Mise en contact avec une association de soutien aux malades coeliaques	88
6.5	Instauration d'un suivi régulier	88
6.5.1	Interprétation des résultats histologiques	88
6.5.2	Suivi des tests sérologiques	88
6.5.3	Suivi régulier	89
6.6	Organisation d'un dépistage systématique chez les apparentés	89
6.7	Démarche devant une résistance au régime sans gluten	89
6.7.1	Diagnostic erroné	90
6.7.2	Mauvaise observance	90
6.7.3	Pathologies associées	90
6.7.4	Lymphome intestinal	91
6.7.5	Sprue réfractaire	91
Conclusion		92
Annexes		94
Bibliographie		103

Index des figures

Figure 1 : <i>Prévalence de la maladie coeliaque en Europe</i>	12
Figure 2: <i>L'iceberg coeliaque</i>	14
Figure 3 : <i>Principales affections dont l'association à la maladie coeliaque est probable ou certaine</i>	24
Figure 4 : <i>Composition de la farine des céréales</i>	34
Figure 5 : <i>Eléments de taxonomie de quelques plantes utilisées dans l'alimentation humaine</i>	35
Figure 6 : <i>Protéines et peptides toxiques chez les patients coeliaques</i>	37
Figure 7 : <i>HLA-DQ2 confère le principal facteur de risque génétique de la maladie coeliaque</i>	39
Figure 8 : <i>Principaux effets enzymatiques de la TG</i>	43
Figure 9 : <i>Modèle hypothétique du mécanisme physiopathologique de la maladie coeliaque</i>	47
Figure 10 : <i>Surface d'échange dans l'intestin grêle</i>	56
Figure 11 : <i>Structure de la paroi de l'intestin grêle et du colon</i>	57
Figure 12 : <i>Muqueuse de l'intestin grêle</i>	57
Figure 13 : <i>Glande de Lieberkühn</i>	58
Figure 14: <i>Endoscopies duodénales</i>	60
Figure 15 : <i>Biopsies duodénales : aspect histologique à faible grossissement</i>	60
Figure 16 : <i>Les différents stades des lésions histologiques dans la maladie coeliaque</i>	63
Figure 17 : <i>Classifications des atrophies villositaires</i>	64
Figure 18 : <i>Stratégie diagnostique chez les patients non déficients en IgA ou dont le déficit en IgA est inconnu au départ</i>	68
Figure 19 : <i>Stratégie diagnostique chez les patients, dont le déficit en IgA est connu au départ</i>	69
Figure 20 : <i>Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients coeliaques</i>	73
Figure 21 : <i>Eléments de taxonomie de quelques plantes utilisées dans l'alimentation humaine</i>	78

Index des tableaux

Tableau 1 : <i>Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten</i>	15
Tableau 2 : <i>Principales manifestations cliniques de la maladie coeliaque de l'adulte</i>	21
Tableau 3 : <i>Principales manifestations extra-intestinales de la maladie coeliaque</i>	22
Tableau 4 : <i>Prolamines du gluten de différentes céréales</i>	36
Tableau 5 : <i>Classification de Marche</i>	61
Tableau 6 : <i>Classification de Marsh</i>	63
Tableau 7 : <i>Autres causes d'atrophie villositaire</i>	67
Tableau 8 : <i>Contenu en gluten de différents grains</i>	79
Tableau 9 : <i>Liste des additifs alimentaires interdits ou pouvant poser problème</i>	82

Lexique des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AEM : Anticorps Anti-Endomysium

AFDIAG : Association Française Des Intolérants Au Gluten

Ag : Antigène

AGA : Anticorps Anti-Gliadine

ALD : Affection de Longue Durée

ATG : Anticorps Anti-Transglutaminase

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

C/V : Rapport entre les cryptes et les vilosités intestinales

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ESPGHAN : European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition

HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point

HLA : Human Leukocyte Antigen

HML : Human Mucosal Lymphocytes

IFI : Immunofluorescence Indirecte

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

INF : Interféron

LIE : Lymphocytes Intraépithéliaux

LT : Lymphocyte T

MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue

MC : Maladie Coeliaque

MICA : Molécule Intercellulaire d'Adhésion

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NIH : National Institute of Health

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Periodic Acid Schiff

PCR : Polymerase Chain Reaction Amplification

PPH : Protéines de Plantes Hydrolysées

PVH : Protéines Végétales Hydrolysées

RSG : Régime Sans Gluten

TCR : T Cell Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TG : Transglutaminase

Introduction

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

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

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

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

1 Généralités

1.1 Définition

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

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

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

Les manifestations cliniques révélant la maladie ont changé de profil au cours de ces 20 dernières années, faisant apparaître la forme atypique de la maladie coeliaque. Contrairement à la forme classique, dans la forme atypique, les symptômes gastro-intestinaux peuvent être absents ou moins prononcés, et les symptômes extradiigestifs occupent le devant de la scène : anémie, ostéoporose, petite taille, neuropathie et stérilité.

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

La fréquence des formes atypiques représentant jusqu'à 50 % des cas diagnostiqués, la maladie coeliaque n'est plus considérée uniquement comme une affection gastro-intestinale.

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

La maladie coeliaque est fortement associée à la dermatite herpétiforme qui est aussi une intolérance au gluten, mais avec des manifestations cutanées. Elle peut être aussi associée au diabète de type 1, à la trisomie 21, à une maladie auto-immune de la thyroïde et à un déficit en IgA.

Il existe une forte prédisposition génétique à la maladie coeliaque. La plupart des individus atteints sont porteurs du génotype HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

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

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

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

1.2 Historique de la maladie

Les premières céréales cultivées furent des espèces sauvages de froment et d'orge. La très grande variabilité génétique de ces espèces a été réduite suite à leur sélection par l'homme.

Les Romains privilégièrent les espèces qui avaient de meilleures capacités à s'agglutiner pour constituer une pâte à pain, qualité liée à la présence de gluten. Une nouvelle maladie apparaît : l'intolérance au gluten, ou maladie cœliaque.

La première description de cette pathologie date de la seconde moitié du II^{ème} siècle après Jésus Christ, par Aretaeus de Cappadocia, dont les écrits furent traduits du grec et édités par Francis Adams, en 1856.

En 1888, Samuel Gee reprend la description de la maladie, et parle déjà d'un traitement diététique, devant, en particulier, ne contenir que de faibles quantités d'aliments fabriqués à base de farine [24].

Frédéric Still remarque, au début du siècle, que les graisses sont bien mieux tolérées par les enfants cœliaques que les hydrates de carbone. En 1918, il attire l'attention sur les effets particulièrement délétères du pain chez le cœliaque.

En 1950, le pédiatre hollandais Dicke montre que l'état des enfants cœliaques s'améliore de façon spectaculaire par l'exclusion de leur alimentation de toutes les farines de blé et des céréales apparentées, qui sont substituées par les amidons de froment et de maïs, et les farines de riz [77].

Ce travail est par la suite confirmé par Anderson qui montre le caractère toxique du gluten chez le cœliaque [1].

Les lésions coeliaques au niveau du duodénum proximal ont été décrites en 1954 par Paulley [59]. Les premières lésions décrites montrent une inflammation de la muqueuse, une hyperplasie cryptique et une atrophie villositaire.

En 1986, les travaux de Howell [33] montrent que la maladie coeliaque est associée au système HLA-D. En 1989, Sollid décrit les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 comme principal facteur de prédisposition génétique [69].

En 1992, Marsh définit 5 stades de la maladie coeliaque selon les niveaux d'atteinte de la muqueuse intestinale [45].

Par la suite, les études immunologiques permettront de préciser le mécanisme physiopathologique de la maladie.

2 Prévalence

Considérée encore récemment comme rare et affectant essentiellement l'enfant, la prévalence de la maladie coeliaque a été réévaluée. Celle-ci est maintenant estimée à environ 1/300 (entre 1/100 et 1/500) en Europe et aux USA avec une majorité de cas diagnostiqués à l'âge adulte [70]. Plus de 150000 Français et plus de 2 millions d'Européens seraient affectés par cette intolérance alimentaire. Deux études séro-épidémiologiques récentes réalisées chez l'adulte en France confirment ces données avec des prévalences de 1/388 (cohorte MONICA du Nord de la France) et 1/643 (cohorte SU.VI.MAX) [17, 4].

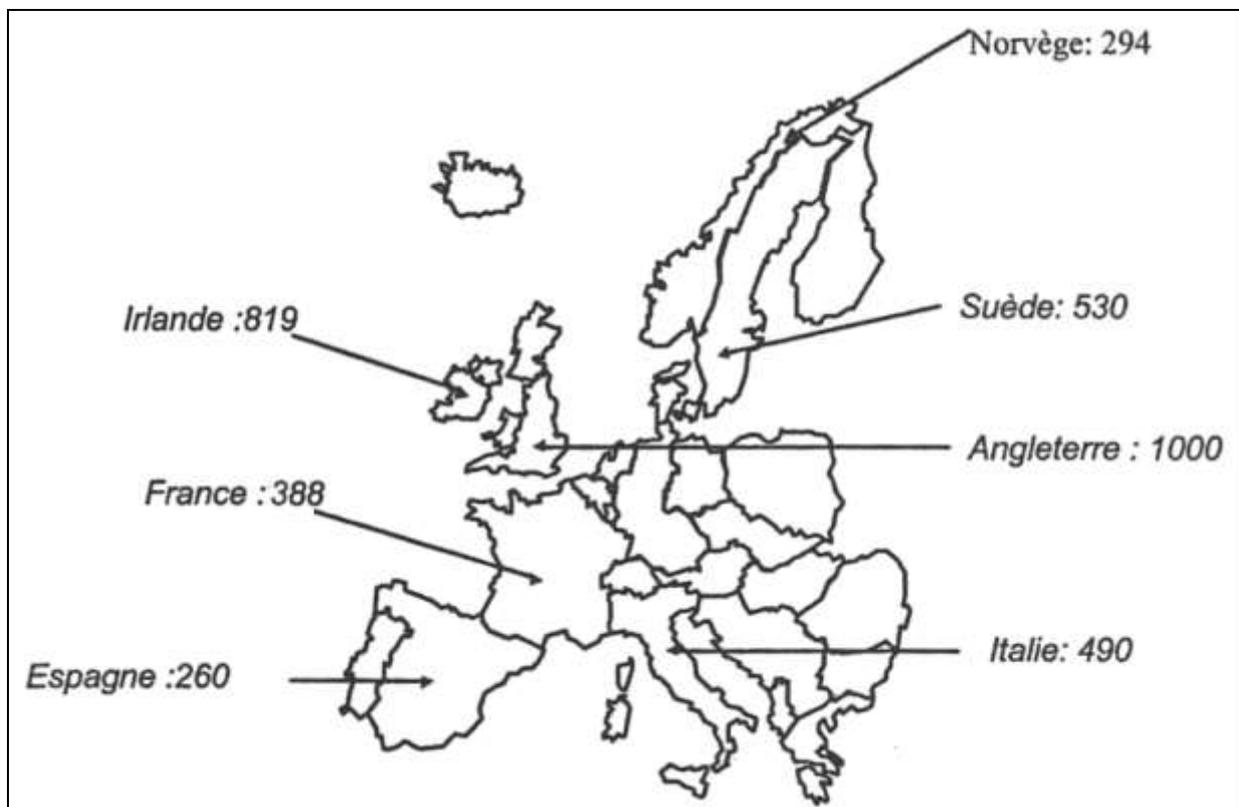


Figure 1 : Principaux chiffres de prévalence de la maladie coeliaque en Europe pour 100000 habitants. [42]

Références : France [17], Espagne [63], Irlande [37], Norvège [32], Suède [34], Angleterre [75], Italie [73].

La maladie coeliaque affecte essentiellement les sujets de race blanche et survient exceptionnellement chez les Noirs africains, et les Asiatiques [70, 11]. La plus faible prévalence sur les continents Asiatique et Africain est certainement liée aux régimes alimentaires locaux qui sont différents du régime alimentaire occidental. De plus, la maladie coeliaque présente une forte composante génétique.

La maladie coeliaque est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme [42]. Ce sex-ratio s'atténue actuellement avec l'augmentation du nombre de formes cliniquement asymptomatiques diagnostiquées.

La maladie coeliaque a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance, le plus souvent entre 6 mois et 2 ans après l'introduction du gluten alimentaire, soit à l'âge adulte le plus souvent entre 40 et 60 ans [70]. Les formes à révélation tardive (après 60 ans) sont en constante augmentation et représentent plus de 20% des cas diagnostiqués chez l'adulte [10].

La prévalence augmente dans plusieurs groupes à risque : diabète de type 1 et maladies auto-immunes, trisomie 21 ou déficit en IgA.

Il y a une prédisposition familiale à la maladie coeliaque : la prévalence est de 10% chez les parents de premier degré d'un patient atteint [10].

La majorité des sujets coeliaques est soit peu symptomatique soit non symptomatique. Certains présentent même des symptômes atypiques. Ainsi les formes classiques de la maladie avec la triade diarrhée, douleurs abdominales et syndrome de malabsorption du grêle représentent moins de 20% des cas diagnostiqués [70].

Ces données conduisent à représenter les différentes formes de la maladie coeliaque sous forme d'un iceberg dont la partie émergée correspond aux formes symptomatiques [11].

La prévalence est représentée par la taille totale de l'iceberg, alors que la masse en dessous du niveau de l'eau représente le nombre total de cas non diagnostiqués dans une population donnée à un moment précis.

Le rapport entre la partie émergée et immergée détermine le ratio des cas diagnostiqués par rapport à ceux qui ne le sont pas. Il dépend :

- 1) de la connaissance de la maladie,
- 2) de la disponibilité des méthodes de diagnostic,
- 3) des variations des manifestations cliniques (par exemple résultats d'un régime alimentaire local).

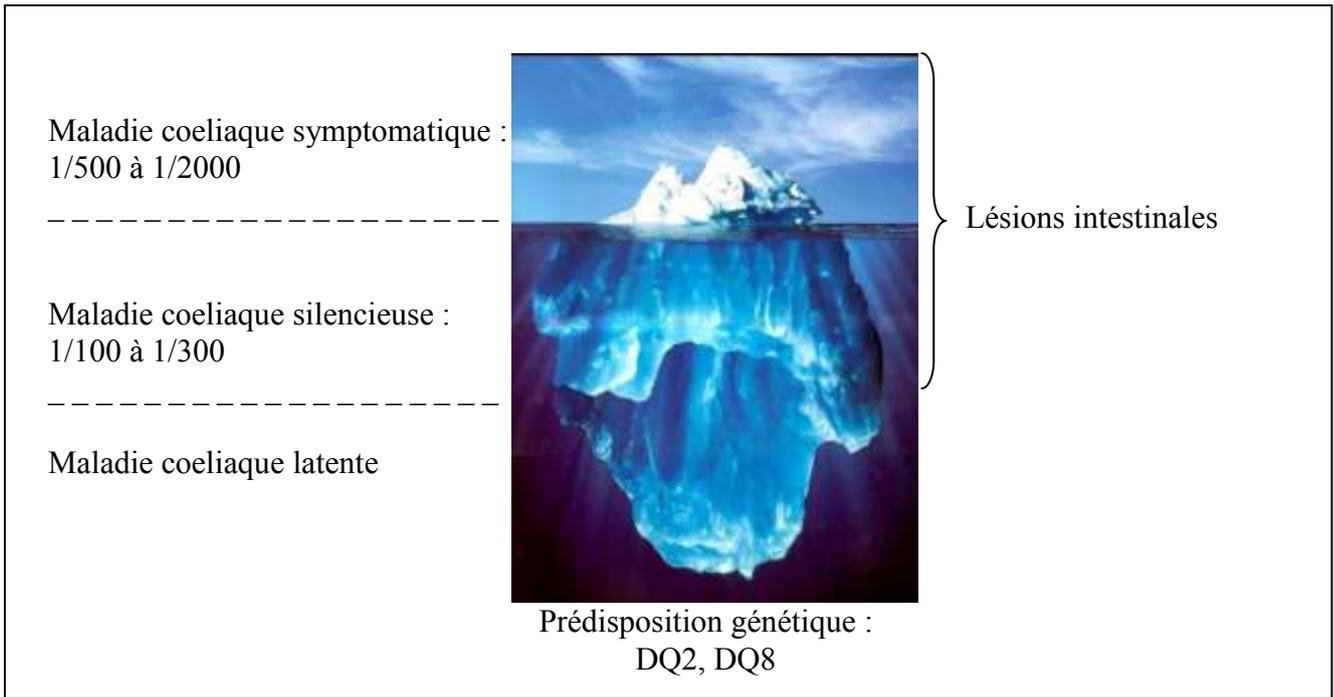


Figure2: L'iceberg coeliaque [11]

3 Manifestations cliniques et biologiques de la maladie coeliaque

3.1 Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten

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

- des signes digestifs associant une diarrhée, qui peut alterner avec des épisodes de constipation, un amaigrissement, des douleurs abdominales ou encore une dyspepsie,
- des signes extradiigestifs consécutifs à la malabsorption, avec de nombreuses perturbations métaboliques comme : un retard de croissance chez l'enfant, une ostéoporose, une asthénie, des crises de tétanie, une anémie ferriprive, des troubles de la coagulation liés à une hypovitaminose K...

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

- Forme classique (ou symptomatique) : elle est l'expression d'une entéropathie sévère révélée par un syndrome de malabsorption regroupant les signes cliniques classiques (diarrhée, amaigrissement, stéatorrhée).
- Formes atypiques (ou pauci-symptomatiques) : elles sont caractérisées par des symptômes digestifs mineurs et des manifestations extra-intestinales révélatrices de la maladie (anémie, épilepsie, infertilité...).
- Formes silencieuses (ou asymptomatiques) : elles sont, d'un point de vue clinique, totalement muettes ou limitées seulement à quelques manifestations non spécifiques (asthénie, troubles dyspeptiques).
- Formes latentes : elles regroupent des patients ayant des taux significatifs d'anticorps circulants associés à la maladie coeliaque, présentant une hyperlymphocytose intraépithéliale sur les biopsies duodénales sans atrophie villositaire déclarée.

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

Tableau 1 : Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten [20]

3.2 La maladie coeliaque de l'enfant

3.2.1 Chez le nourrisson

La maladie coeliaque est l'étiologie principale des diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption du jeune nourrisson. La maladie débute dans les semaines suivant l'introduction du gluten. Compte tenu de nos habitudes alimentaires et de l'éviction systématique du gluten durant les premiers mois de la vie, la maladie débute le plus souvent entre 6 et 24 mois [20]. En quelques semaines, voire en quelques mois, se constitue un ensemble clinique qui associe classiquement une diarrhée chronique, des signes de malnutrition plus ou moins sévères et, à l'examen, un abdomen distendu et augmenté de volume. Le symptôme digestif majeur est la diarrhée avec des selles qui sont trop nombreuses, trop volumineuses, molles, typiquement « bouse de vache ». Celles-ci sont graisseuses du fait de la malabsorption lipidique et putrides du fait de la malabsorption protéique [41] L'anorexie, plus ou moins sévère, est quasiment constante.

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

On peut parfois noter une peau sèche et des cheveux cassants et, dans les formes sévères, des oedèmes par hypoprotidémie, ou un rachitisme par carence en vitamine D et calcium. Biologiquement, on note une carence en fer avec anémie hypochrome presque constante et des carences en vitamines liposolubles le plus souvent asymptomatiques [41].

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

3.2.2 Chez l'enfant et l'adolescent

Un diagnostic posé plus tardivement (vers 5-7 ans) fait apparaître généralement une symptomatologie digestive plus estompée, associant des selles abondantes mais peu fréquentes, des douleurs abdominales, un météorisme, des nausées et vomissements [20]. L'alternance avec des phases de constipation peut faire passer inaperçus les épisodes diarrhéiques.

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

Le retard statural est important et correspond généralement au motif de consultation [27]. Une atrophie villositaire caractéristique est mise en évidence chez 8 à 20% des enfants venant ainsi consulter pour petite taille.

3.2.3 Les formes silencieuses

Elles correspondent aux situations dans lesquelles on observe des lésions histologiques de la maladie coeliaque et des anticorps anti-endomysium ou transglutaminase alors que le sujet est asymptomatique. Des études de prévalence ont été réalisées utilisant la recherche d'anticorps puis, lorsqu'elle était positive, une biopsie jéjunale. Le diagnostic de la maladie coeliaque a été porté chez 4,59‰ des 6315 patients, âgés de 11 à 16 ans étudiés par Catassi et al. [6]. Ces malades présentaient une atrophie villositaire totale et étaient soit totalement asymptomatiques, soit présentaient des troubles digestifs variés ou une anémie avec une carence en fer.

Ces formes silencieuses sont souvent associées à d'autres maladies à composante immunitaire : dermatite herpétiforme qui peut être considérée comme une manifestation cutanée de l'hypersensibilité au gluten, diabète de type 1 (1 à 11% des enfants atteints de diabète ont aussi une maladie coeliaque) [60], thyroïdite, arthrite chronique juvénile, néphropathie à IgA, déficit isolé en IgA.

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

3.2.4 Le retentissement nutritionnel de la malabsorption intestinale

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

Les malabsorptions de la vitamine D et du calcium sont responsables des anomalies du métabolisme phosphocalcique, habituelles dans la forme complète de la maladie. Les radiographies du squelette mettent en évidence le plus souvent une ostéoporose : les corticales osseuses sont amincies et la trame osseuse est anormalement visible. Le rachitisme est exceptionnel, la malabsorption de la vitamine D n'étant pas isolée, mais associée à une malabsorption du calcium et à une carence protéique induite par la malabsorption intestinale et l'anorexie.

3.2.5 L'évolution au long cours

En l'absence de traitement, le patient s'expose aux complications des malabsorptions : retard de croissance, ostéoporose, fractures pathologiques, anomalies de l'émail dentaire. Une étude de Cosnes, sur une population de coeliaques adultes non diagnostiqués dans l'enfance, montre des prévalences augmentées de petite taille (26%), d'ostéoporose symptomatique (5%), de cancer (10%) et de maladie auto-immune (25%) et chez la femme, une prévalence plus élevée d'hypofertilité et de petit poids de naissance. La petite taille et l'hypofertilité sont liées à la durée de la période symptomatique pré-diagnostique ; l'ostéoporose et le cancer sont liés à l'âge [15].

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

La rechute à l'arrêt du traitement peut prendre des formes variées, avec un syndrome de malabsorption, ou rester asymptomatique. De nombreuses études ont suivi des cohortes de patients présentant une maladie coeliaque chez lesquels un régime normal était réintroduit à plus ou moins long terme. Schmitz a étudié le devenir sur 5 à 25 ans d'adolescents asymptomatiques, avec un régime normal à la puberté et une rechute histologique (atrophie villositaire totale) [66]. Cette étude montre que le maintien du gluten dans l'alimentation n'est pas toujours délétère lorsque la rechute a été cliniquement silencieuse. Bien que la puberté puisse être retardée d'un an au plus, la taille atteinte à l'âge adulte est, dans cette étude, supérieure à celle qui pouvait être prédite à partir de celle des parents. De fait, la taille des enfants coeliaques revus à l'âge adulte par des gastroentérologues est normale dans la majorité des cas (>80%). L'étude par absorptiométrie biphotonique de la masse osseuse dans un groupe de jeunes adultes ayant continué alimentation normale après une épreuve de rechute cliniquement et biologiquement bien tolérée, indique cependant que près de la moitié d'entre eux présente une masse osseuse inférieure à la normale. Cette constatation suggère que l'étude de la masse osseuse doit faire partie de la surveillance de ces malades. L'observation d'une diminution de masse osseuse sous régime normal imposerait, en effet, la remise sous régime sans gluten.

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

Si, chez l'enfant, l'évolution à long terme de la maladie se fait dans l'ensemble vers une tendance à une plus grande tolérance clinique au gluten, dont témoigne la diminution des symptômes dans la majorité des cas avec l'âge, il est clair aussi que pour une partie notable des patients, se développe une tolérance immunitaire [28, 66]. Les facteurs qui conduisent à cette tolérance chez certains malades restent obscurs, même s'il est probable que la modération des quantités de gluten ingérées la favorise.

3.2.6 Effets du régime sans gluten

L'effet du régime sans gluten est le plus souvent spectaculaire. Les troubles du comportement se corrigent les premiers, en 2 à 3 jours, puis l'enfant retrouve son appétit. Les selles se normalisent en quelques jours à quelques semaines comme l'absorption des graisses. La reprise pondérale peut survenir dans les jours qui suivent l'exclusion du gluten ; parfois elle tarde un peu plus mais elle est constante. L'enfant retrouve son poids idéal en 6 mois à 1 an. Le rattrapage statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral. C'est lorsque le déficit statural est majeur que le rattrapage peut être spectaculaire, la vitesse de croissance pouvant dépasser 1cm/mois.

Les lésions histologiques s'effacent en quelques mois à quelques années. Les lésions épithéliales se réparent les premières en quelques jours, puis la cellularité du chorion et le nombre de lymphocytes diminuent. Une atrophie villositaire partielle persiste habituellement après 2-3 mois d'exclusion du gluten. La muqueuse n'est jamais tout à fait normale après 6 mois. Elle est souvent presque normale après un an. Deux à trois ans sont parfois nécessaires à la guérison des lésions. Dans ces cas, il faut suspecter des écarts au régime plus qu'une intolérance associée.

3.3 La maladie coeliaque de l'adulte

Le sex-ratio de la maladie coeliaque de l'adulte est de 2 femmes pour un homme, ce qui pourrait s'expliquer par une révélation clinique plus fréquente du fait des déperditions sanguines liées aux cycles menstruels et aux grossesses [13]. Bien que la maladie coeliaque puisse être diagnostiquée à tout âge, il existe un pic de fréquence à la 4^e-5^e décennie chez la femme et à la 5^e-6^e décennie chez l'homme. 60% des malades coeliaques sont diagnostiqués à l'âge adulte et 15% après 60 ans [46]. Des symptômes évocateurs de la maladie seraient déjà présents dans l'enfance chez près d'un tiers des malades [13].

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

3.3.1 Forme classique

La forme classique associant des signes cliniques et biologiques de malabsorption du grêle concerne moins de 20% des patients atteints de maladie coeliaque de l'adulte [10]. Les signes les plus fréquents sont une diarrhée avec stéatorrhée, un amaigrissement et une dénutrition, une asthénie et des douleurs abdominales.

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

Tableau 2 : Principales manifestations cliniques de la maladie coeliaque de l'adulte [13]

Les anomalies biologiques sont la conséquence de la malabsorption :

- anémie associée à une carence en fer, folates, ou vitamine B12,
- déficit des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K (II, VII, IX et X), ainsi qu'un allongement du temps de Quick,
- hypoprotidémie avec hypo-albuminémie,
- hypocalcémie, hypomagnésémie et déficit en zinc [27].

3.3.2 Formes atypiques ou pauci-symptomatiques

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

3.3.2.1 Symptômes digestifs mineurs

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

maladie coeliaque avec atrophie villositaire a été mise en évidence chez plus de 5% des sujets présentant les critères de ROME II, définissant le syndrome de l'intestin irritable [7,65].

Une anémie isolée, le plus souvent par carence martiale (ou par carence en folates ou vitamines B12) est le plus fréquent des signes révélateurs [27]. La maladie coeliaque de l'adulte, même limitée au grêle proximal, pourrait être la cause de 5% des anémies ferriprives [70].

Une augmentation inexplicée des transaminases, voire une hépatopathie sévère inexplicée [38] ou une aphtose buccale récidivante sont parfois les seuls signes de la maladie. Une surcharge pondérale ne doit pas faire récuser le diagnostic, puisque environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués aux Etats-Unis présentent une obésité [27].

3.3.2.2 Symptômes extra-intestinaux

Des manifestations essentiellement extra-intestinales sont également fréquemment révélatrices de la maladie : déminéralisation osseuse inexplicée, arthralgies, troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carencielle, migraine ou ataxie), cardiomyopathie dilatée idiopathique ou encore troubles de la reproduction (aménorrhée, infertilité, hypotrophie foetale ou fausses couches à répétition) [27].

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

Tableau 3 : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie coeliaque [10]

3.3.3 Formes silencieuses dépistées dans des groupes à risque

Certains patients ont un risque élevé de développer une maladie coeliaque. Il s'agit de sujets atteints de diabète de type 1 (5 à 10%), de trisomie 21 (10 à 20%), apparentés au 1^{er} degré à des patients atteints de maladie coeliaque (10 à 20%), atteints d'une cirrhose biliaire primitive (6%) ou d'une dermatite herpétiforme (75%) [10]. Le risque de maladie coeliaque est d'autant plus grand chez les sujets atteints de maladies auto-immunes multiples (de 5% à 30%). Un dépistage et un traitement précoce de la maladie coeliaque pourraient prévenir, pour certains auteurs, l'émergence de maladies auto-immunes associées [72], mais ces données restent controversées. Le régime sans gluten ne permet pas habituellement la guérison des maladies auto-immunes associées, hormis pour la dermatite herpétiforme [27].

Une maladie coeliaque asymptomatique peut être également observée chez 1 à 5% des patients souffrant d'une ostéoporose idiopathique qui peut être la seule manifestation de la malabsorption intestinale du calcium et de la vitamine D [43].

3.3.4 Réponse au régime sans gluten

L'objectif du régime sans gluten chez le coeliaque adulte est double :

- corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie,
- diminuer le risque de complications néoplasiques à long terme, complications bien particulières au coeliaque adulte et non observées chez l'enfant ou l'adolescent.

L'évolution de la maladie coeliaque sous régime sans gluten strictement suivi et régulièrement vérifié est bonne, la réponse clinique précédant la correction des anomalies biologiques et histologiques. L'appréciation du suivi du régime sans gluten repose sur les données de l'interrogatoire diététique, sur l'évolution des signes cliniques et des carences biologiques, sur le profil cinétique des anticorps, et sur des critères histopathologiques.

Chez le coeliaque adulte, la réponse clinique, souvent très vite dessinée (en quelques jours à 2 semaines), s'évalue à 3 mois et à 6 mois. La réponse biologique incluant la négativation des anticorps s'apprécie à 6 mois ou à 1 an, et la réponse histologique duodénale à 1 an [43].

3.4 Manifestations associées

La maladie coeliaque peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires. Ces maladies peuvent précéder l'apparition de la maladie coeliaque ou y succéder.

L'association à la maladie coeliaque a été significativement démontrée pour 5 d'entre elles : la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, le déficit sélectif en IgA, les thyroïdites avec dysthyroïdie et la cirrhose biliaire primitive [62].

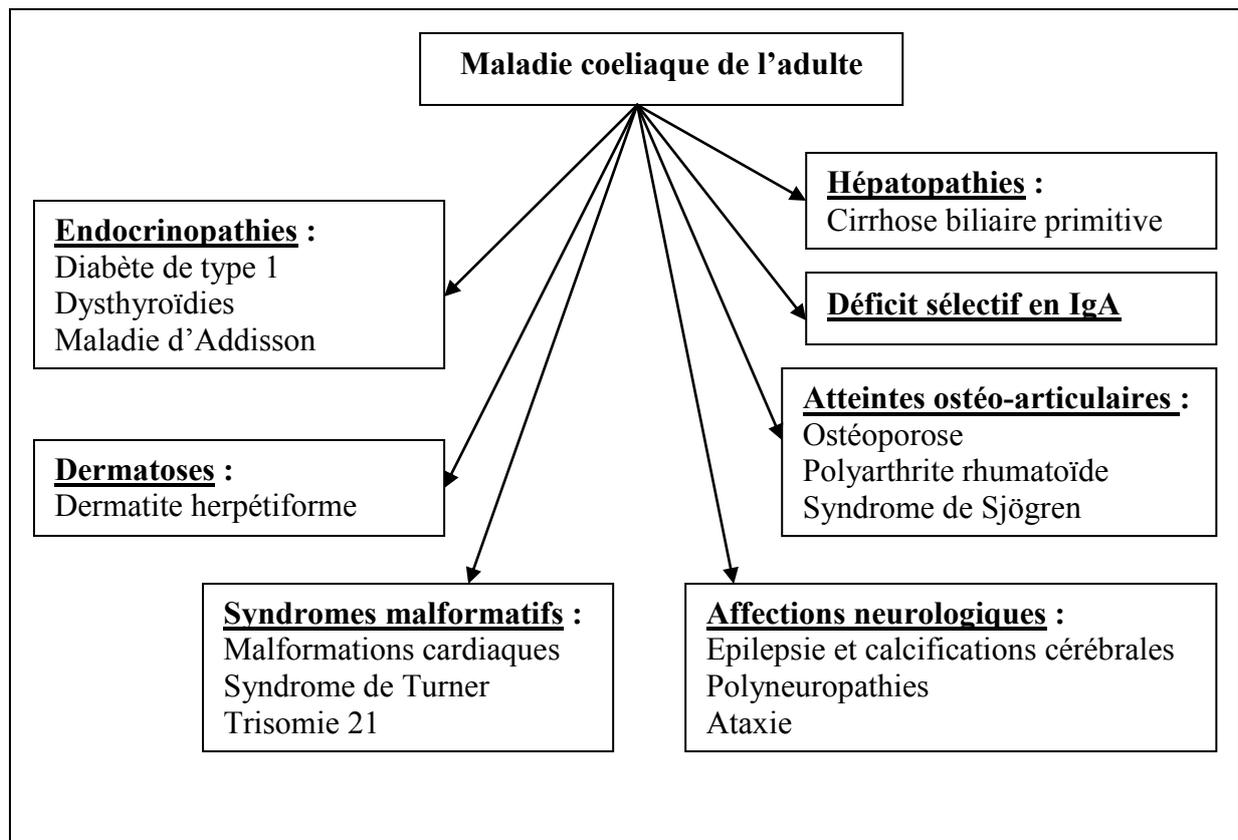


Figure 3 : Principales affections dont l'association à la maladie coeliaque est probable ou certaine [42].

La portée clinique de ces associations est double :

- la maladie coeliaque peut ne se révéler que par des symptômes liés à la maladie associée,
- le régime sans gluten peut améliorer la maladie associée.

Un dépistage sérologique de la maladie coeliaque de l'adulte pourrait être raisonnablement proposé dans les situations suivantes : déficit sélectif en IgA (dont la prévalence serait 10 fois plus élevée au cours de la maladie coeliaque que dans la population

générale où elle est de 1 pour 500 à 1 pour 700), dermatite herpétiforme, diabète de type 1, épilepsie avec calcifications intra-cérébrales, néphropathie mésangiale à IgA, polyarthrite rhumatoïde, polyneuropathie inexplicée, thyroïdite auto-immune, hypertransaminémie idiopathique, trisomie 21, ostéopénie inexplicée et stérilité [70].

Le rôle favorisant de l'exposition prolongée au gluten dans la survenue des maladies auto-immunes est discuté. Les résultats sont contradictoires suivant qu'est étudiée une population pédiatrique ou adulte.

Ventura *et al.* [72] ont évalué 929 jeunes adultes avec maladie coeliaque : 35% de ceux dont la maladie coeliaque avait été diagnostiquée à l'âge de 20 ans ou plus (y compris ceux atteints d'une forme silencieuse) avaient des manifestations auto-immunes associées, contre 5% de ceux dont le diagnostic et le traitement approprié ont eu lieu avant l'âge de 2 ans. Cette étude suggère que, pour des raisons qui restent à établir, la maladie coeliaque non diagnostiquée chez l'enfant, donc non traitée, prédisposerait à la survenue de manifestations auto-immunes.

Cependant, une étude originale de Nion-Larmurier *et al.* [56] regroupant enfants et adultes a montré que la durée d'exposition au gluten n'est pas un facteur déterminant du risque de maladie auto-immune. D'après cette étude, le régime sans gluten n'aurait pas d'effet protecteur quant au développement secondaire de maladies auto-immunes.

3.4.1 Atteintes cutané-muqueuses

La dermatite herpétiforme est une dermatose inflammatoire chronique bénigne, se manifestant par des lésions vésiculobulleuses et prurigineuses. Elle se traduit histologiquement par des décollements sous-épidermiques, avec des micro-abcès des papilles constitués d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les jonctions dermoépidermiques des zones de peau saine sont le siège de dépôts d'IgA.

La maladie coeliaque est présente chez 70 à 100% des malades suivis pour une dermatite herpétiforme. Ainsi, elle est étroitement liée à la maladie coeliaque dont elle représente peut-être une localisation extra-intestinale. En effet, le typage HLA donne les mêmes résultats que dans la maladie coeliaque, et on rencontre, avec une fréquence plus basse, les mêmes anticorps sériques. Les lésions cutanées évoluent favorablement avec un régime sans gluten et l'incidence du lymphome T est significativement augmentée au cours de la dermatite herpétiforme comme dans la maladie coeliaque [62].

D'autres affections cutanées ont été décrites lors de la maladie coeliaque : aphtes buccaux, hippocratismes digitaux, hyperpigmentation cutanée, pyoderma gangrenosum, et alopecie, toutes plus ou moins sensibles au régime sans gluten.

3.4.2 Endocrinopathies

Leur prévalence globale est significativement augmentée (11,9%) au cours de la maladie coeliaque, par comparaison à une population contrôle appariée pour le sexe et l'âge (4,3%) [62].

La prévalence du diabète de type 1 est importante au cours de la maladie coeliaque (5,4% contre 1,5% dans la population témoin) ; la prévalence de la maladie coeliaque au cours du diabète de type 1 est également importante (2,2 à 4% en Europe) [70]. La fréquence de l'intolérance au gluten et son caractère asymptomatique plaident en faveur d'un dépistage sérologique de la maladie chez les sujets à risque. Le régime sans gluten augmente les besoins en insuline, après correction de la malabsorption.

La prévalence d'une affection thyroïdienne a été évaluée de 5,4 à 14% (contre 3% dans la population témoin) ; il s'agit de thyroïdites avec hypo- ou hyperthyroïdie dans respectivement 10,3 et 3,7% des cas [62]. Une fatigue, une perte de poids ou une diarrhée secondaire à une dysthyroïdie peuvent être rattachées à tort à la maladie coeliaque.

3.4.3 Pathologies hépatobiliaires

Une élévation modérée des transaminases associée à des signes histologiques d'hépatite non spécifique a été rapportée chez près de 50% des malades coeliaques suivant mal le régime sans gluten. Au cours de l'hypertransaminasémie apparemment idiopathique, la fréquence de la maladie coeliaque a été évaluée à 9% ; cette anomalie était réversible sous régime sans gluten bien suivi.

Parmi les lésions hépatiques décrites en association à la maladie coeliaque (hépatite chronique active auto-immune, cirrhose auto-immune, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive), seule la cirrhose biliaire primitive a été statistiquement confirmée [70].

3.4.4 Déficits immunitaires

La prévalence du déficit sélectif en IgA est d'environ 2,5% chez les patients atteints de maladie coeliaque, soit 10 à 15 fois plus élevée par rapport à la population générale. La possibilité d'un déficit en IgA est à considérer, car elle peut être source de pièges dans le cadre du dépistage sérologique de la maladie [42].

3.4.5 Atteintes ostéo-articulaires

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie qui est actuellement la complication la plus fréquente de la maladie coeliaque de l'adulte et parfois même un mode de révélation. La séroprévalence de l'intolérance au gluten chez 255 femmes répondant aux critères d'une ostéoporose primitive était estimée à 9,4% dans l'étude de Nuti [57]. Ces manifestations ostéoarticulaires associent, à des degrés variés, une ostéoporose et une ostéomalacie avec hyperparathyroïdie secondaire, et se présentent sous la forme de lombalgies généralement anciennes, incomplètement améliorées par le régime sans gluten, nécessitant parfois le recours à des biphosphonates. Mc Farlane a montré que 47% des femmes et 50% des hommes suivis pour une maladie coeliaque, sous régime sans gluten, avaient une ostéoporose sévère définie par une minéralisation osseuse de -2 déviations standards par rapport à une population du même âge [50]. Une densitométrie osseuse, réalisée au moment du diagnostic de la maladie coeliaque de l'adulte, permettra d'apprécier la sévérité de cette ostéopénie au niveau vertébral et fémoral et d'adapter le traitement ostéocalcique.

L'incidence des fractures chez les patients coeliaques n'est pas bien établie mais il semble raisonnable de penser que la déminéralisation osseuse devrait augmenter le risque de fractures chez ces patients, comme c'est le cas dans la population générale.

L'atteinte des articulations périphériques, plus rare, touche les chevilles, les genoux et les mains sous la forme d'oligoarthralgies ou oligoarthrites.

3.4.6 Atteintes neurologiques

Les neuropathies centrales ou périphériques sont rares et les expressions cliniques sont multiples. Les hommes et les sujets âgés semblent être préférentiellement atteints.

Les syndromes cliniques sont multiples :

- l'atteinte neurologique centrale est le plus souvent bilatérale et symétrique avec, par ordre de fréquence décroissante, des syndromes cérébelleux, cordonaux postérieurs, et corticaux dont l'épilepsie avec calcifications cérébrales. L'évolution, lente et grave, se fait fréquemment vers un tableau de démence terminale.
- les neuropathies périphériques ont une topographie différente de celles observées lors des neuropathies carencielles. La malabsorption vitaminique ne semble pas être la cause de ces neuropathies.

L'efficacité du régime sans gluten n'est pas la règle : des complications peuvent apparaître malgré une stricte observance du régime et une polyvitaminothérapie à dose massive [70].

Dans un travail portant sur 147 malades atteints d'un syndrome neurologique central ou périphérique inexplicé, des anticorps antigliadine étaient présents dans 57% des cas, alors qu'ils n'ont été retrouvés que chez 12 et 5% des groupes contrôles, respectivement sujets porteurs d'affections neurologiques bien caractérisées et témoins normaux. Des lésions caractéristiques de maladie coeliaque ont été trouvées chez 35% des sujets porteurs d'anticorps antigliadine qui ont eu une biopsie intestinale [29].

Une atrophie villositaire totale a été rapportée dans 77% des cas d'épilepsie associée à des calcifications intra-cérébrales pariéto-occipitales. Inversement, 42% des malades avec maladie coeliaque atteints d'épilepsie avaient des calcifications intra-cérébrales en tomodensitométrie [25].

Les troubles psychiques, plus fréquents, sont représentés par de l'irritabilité, de l'anxiété, voire un syndrome dépressif. Ils peuvent être améliorés par le régime sans gluten [70].

3.4.7 Trisomie 21

Plusieurs études ont montré l'association fréquente entre maladie coeliaque et trisomie 21. La prévalence de l'intolérance au gluten dans la trisomie 21 a été estimée à 6,3% dans l'étude de Carnicer *et al.* Ces chiffres de prévalence incitent à proposer un dépistage systématique de la maladie dans cette population à risque [23].

3.4.8 Troubles génitaux

Les femmes atteintes de maladie coeliaque sont exposées à un risque augmenté de fausses couches spontanées et de stérilité, qui peuvent constituer un mode de révélation de la maladie.

Chez les malades coeliaques, on note une fréquence plus élevée d'enfants de petit poids de naissance. Le suivi du régime sans gluten permet de faire disparaître ce risque [16]. Aucune étude n'a mis en évidence de risque de malformations néonatales.

3.5 Complications de la maladie coeliaque

3.5.1 Complications carentielles

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie qui doit être systématiquement recherchée au moment du diagnostic, d'autant plus que ce dernier est posé à un âge avancé laissant supposer que la maladie coeliaque a évolué à bas bruit pendant plusieurs années.

3.5.2 Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique

La maladie coeliaque expliquerait 70% de l'ensemble des cas d'hyposplénisme [70]. L'hyposplénisme est défini comme l'ensemble des anomalies fonctionnelles liées à l'atrophie acquise de la rate. Il se traduit par une hyperplaquettose, des corps de Howell-Jolly, une acanthocytose (hématies déformées qui semblent irrégulièrement hérissées d'épines), des plaquettes géantes sur le frottis sanguin. Ces anomalies sont présentes dans 30% des cas de maladie coeliaque [42]. Inversement, elles doivent faire rechercher une maladie coeliaque lorsqu'elles sont observées sur un frottis sanguin. La diminution du volume splénique est visible grâce à l'imagerie. L'hyposplénisme, cause d'infections graves (notamment pneumococciques), parfois fulminantes et mortelles, est significativement associé à la présence d'auto-anticorps de la maladie coeliaque (59% des cas). Comme les auto-anticorps, il peut régresser sous régime sans gluten [70].

L'atrophie splénique peut n'être, au cours de la maladie coeliaque, qu'un élément d'une atteinte plus généralisée du système réticulo-endothélial, telle que la cavitation ganglionnaire mésentérique. Le pronostic de la cavitation ganglionnaire est habituellement défavorable : les lésions mésentériques ne répondent au régime sans gluten que dans moins de 1 cas sur 2 [70].

3.5.3 Complications malignes

La maladie coeliaque est associée à une augmentation du risque de survenue de tumeurs malignes qui ont été observées chez 8% à 13% des malades [8]. La mortalité d'une population coeliaque est significativement augmentée par rapport à la population générale [42]. Le lymphome intestinal invasif de type T est la complication maligne la plus connue, il représente environ 50% des néoplasies au cours de la maladie coeliaque. Les autres néoplasies plus fréquentes au cours de la maladie coeliaque sont les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL et de l'œsophage, les adénocarcinomes du grêle, du sein, et du testicule. Les

critères associés à ce sur-risque sont le diagnostic tardif de la maladie, la non-observance du régime sans gluten et la sévérité du syndrome de malabsorption [14]. Une stricte observance du régime sans gluten semble être l'unique moyen de prévenir la survenue de ces cancers rares mais souvent agressifs [5].

3.5.3.1 Sprue réfractaire

La sprue réfractaire est définie par une atrophie villositaire symptomatique persistante après un régime sans gluten bien suivi pendant plus de 6 mois, après avoir éliminé les autres causes d'atrophie et la présence d'un lymphome invasif [8]. Elle concerne 5 à 8% des cas de maladie coeliaque.

Histologiquement, l'atrophie villositaire observée au cours de la sprue réfractaire est identique à celle observée au cours de la maladie coeliaque active, avec une atrophie totale ou subtotale associée à une augmentation importante du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux. Ces lymphocytes ont des caractères cytologiques normaux. Cependant, leur phénotype est différent de celui observé au cours de la maladie coeliaque active : il existe en effet une population lymphoïde T intestinale, monoclonale, de phénotype anormal, exprimant le CD3 dans leur cytoplasme, mais non les autres marqueurs T habituels tels que CD8, TCR et CD4. L'IL15 semble jouer un rôle spécifique dans l'expansion de cette population lymphoïde aberrante [8].

Le passage de la maladie coeliaque à la sprue réfractaire puis au lymphome invasif a été démontré chez certains malades par la mise en évidence d'un réarrangement monoclonal au niveau de l'intestin non lymphomateux, puis sur le lymphome invasif survenu ultérieurement [9]. Ces anomalies phénotypiques et moléculaires ne sont pas retrouvées au cours de la maladie coeliaque active répondant au régime sans gluten. Elles constituent ainsi un outil diagnostique pour différencier une sprue réfractaire d'une maladie coeliaque avec un régime sans gluten mal suivi. Cette anomalie phénotypique avec expression du CD3, sans expression du CD8, peut être mise en évidence par immuno-marquage sur les biopsies de l'intestin grêle.

Le pronostic de la maladie coeliaque réfractaire est mauvais. Il y a évolution vers un lymphome invasif dans environ 30% des cas et décès dans 50% des cas de sprue réfractaire (décès suite au lymphome ou malnutrition sévère) [9]. Cette complication, probablement plus fréquente que le lymphome invasif, est considérée comme un lymphome intraépithélial de bas grade.

Le traitement de la sprue réfractaire n'est pas codifié. La corticothérapie associée ou non à une nutrition parentérale permet une amélioration clinique le plus souvent transitoire dans environ 70% des cas, mais l'amélioration histologique est exceptionnelle. Les traitements par immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou la ciclosporine ont été rapportés comme ayant, dans certains cas, une certaine efficacité, mais ils exposent à une transformation lymphomateuse accrue [8].

3.5.3.2 Lymphomes

La fréquence d'un lymphome au cours de la maladie coeliaque reste mal connue. La quasi-totalité des cas de lymphomes a été décrite chez des adultes entre 50 et 70 ans. Dans 30% à 60% des cas, le lymphome est mis en évidence chez des sujets atteints de maladie coeliaque antérieurement diagnostiquée. Dans 20% à 50% des cas, la découverte du lymphome et de la maladie coeliaque est concomitante. Plus rarement, le lymphome peut être mis en évidence et la maladie coeliaque diagnostiquée secondairement. La survenue d'un lymphome est la principale cause de mortalité chez les malades coeliaques adultes. Le risque estimé de surmortalité par lymphome est multiplié par 70 par rapport à la population témoin [8, 14].

Chez les sujets atteints de maladie coeliaque connue, le mauvais suivi du régime sans gluten est le seul facteur de risque identifié favorisant la survenue d'une pathologie lymphomateuse. Si le régime est bien suivi depuis plus de 5 ans, ce risque est diminué, puis s'annule chez les sujets suivant bien le régime sans gluten depuis plus de 10 ans.

Que la maladie coeliaque soit connue ou non, le lymphome peut se révéler par une complication (perforation, hémorragie, occlusion) ou bien par une dégradation progressive de l'état digestif et/ou général. Il peut être la première manifestation de la maladie : un tableau abdominal aigu à type d'obstruction, de perforation, d'hémorragie digestive, précédé d'une période plus ou moins longue de douleurs abdominales et d'altération de l'état général, est le plus classique.

Chez les patients dont le diagnostic de maladie coeliaque est déjà connu, la transformation lymphomateuse se manifeste le plus souvent par l'apparition d'une résistance clinique au régime sans gluten avec réapparition de la diarrhée, du syndrome de malabsorption, de douleurs abdominales et d'une altération le plus souvent sévère de l'état général. La survenue d'une fièvre inexplicquée, d'un prurit, d'un hippocratisme digital, de rash cutanés ou d'une hyperéosinophilie doit faire évoquer le diagnostic [14].

Il s'agit dans 90% des cas d'un lymphome de type T de phénotype CD3+/CD8⁻ qui est issu de la prolifération des lymphocytes intra-épithéliaux et exprime le marqueur spécifique de ceux-ci : CD103 [8]. Leur localisation préférentielle est l'intestin grêle proximal (80%) au niveau du jéjunum et de la première anse, mais ils peuvent également toucher l'estomac (10%) et le côlon (10%) [70]. Le diagnostic de lymphome repose sur l'entéroscopie, la vidéo-capsule, la tomodensitométrie abdominale ou le Pet-scan.

Les lymphomes T associés à la maladie coeliaque sont de mauvais pronostic : le taux de survie à 5 ans se situe entre 10 et 20%, la plupart des patients décédant d'une reprise évolutive de la maladie [8]. Une chirurgie d'exérèse est souvent nécessaire en raison des complications aiguës à type d'obstruction ou de perforation révélatrice du lymphome. Cependant, le traitement par exérèse seule ne permet pas d'obtenir une guérison. La chirurgie doit donc être réservée aux formes compliquées et doit être la moins traumatisante possible pour ne pas retarder le début du traitement spécifique. Le traitement de choix fait appel à la chimiothérapie qui reste la seule thérapie actuellement capable d'induire des réponses complètes, voire même des guérisons. Cependant, les taux de rémission complète et de survie ne sont pas très élevés. Par ailleurs, il semble nécessaire de continuer un régime sans gluten strict, ou de l'instaurer si cela n'était pas le cas précédemment, en vue de prévenir les récurrences ultérieures.

3.5.3.3 Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales

Des ulcérations segmentaires ou étendues, duodéno-jéjuno-iléales, sont une complication possible de la maladie coeliaque de l'adulte ; elles sont une cause classique de la résistance au régime sans gluten, et peuvent évoluer vers la sténose ou la perforation. Elles sont fréquemment causées par une complication lymphomateuse. Typiquement, elles se présentent par une détérioration clinique inexplicquée, souvent associée à des symptômes classiques de la maladie coeliaque : diarrhée chronique, douleurs abdominales et perte de poids.

Leur traitement associe une corticothérapie et une nutrition parentérale totale. La résection chirurgicale est un traitement possible lorsque les lésions sont suffisamment localisées pour le permettre [70].

4 Mécanisme physiopathologique d'apparition de la maladie

La maladie coeliaque est une affection multifactorielle, dont le mécanisme physiopathologique n'est pas encore clairement élucidé. L'apparition des manifestations cliniques, histologiques et biologiques dépend nécessairement de l'exposition orale au gluten. Mais elle dépend également de facteurs complémentaires comme la prédisposition génétique.

4.1 Facteurs environnementaux

4.1.1 Le gluten : facteur environnemental indispensable

La maladie coeliaque est apparue avec la culture des céréales il y a 10000 ans. Le rôle des farines est démontré par Dicke en 1950. Il associe la consommation de pain et de céréales aux symptômes et guérit la maladie coeliaque avec un régime d'éviction. Les molécules responsables, regroupées sous le nom de gluten, sont présentes dans la partie non hydrosoluble des farines de blé, d'orge et de seigle, trois céréales de la famille des *Triticae*. Le gluten correspond au complexe protéique hydroinsoluble viscoélastique obtenu lorsque l'on hydrate ces farines. Le gluten du blé contient 5 à 10% de lipides, et 77 à 85% de protéines ; le reste est constitué d'hydrates de carbone [47]. Les protéines du gluten correspondent aux protéines de stockage des grains et sont dénommées prolamines en raison de leur richesse en résidus glutamine et proline. Les prolamines sont présentes en quantité importante dans toutes les espèces de blé (froment, épeautre, kamut...), l'orge, le seigle et la triticale (hybride biosynthétique du blé et du seigle).

Les prolamines du blé regroupent plusieurs centaines de protéines classées en α - β - γ - et ω -gliadines (protéines monomériques) et gluténines formées de polymères de bas et haut poids moléculaires associés par des ponts dissulfures.

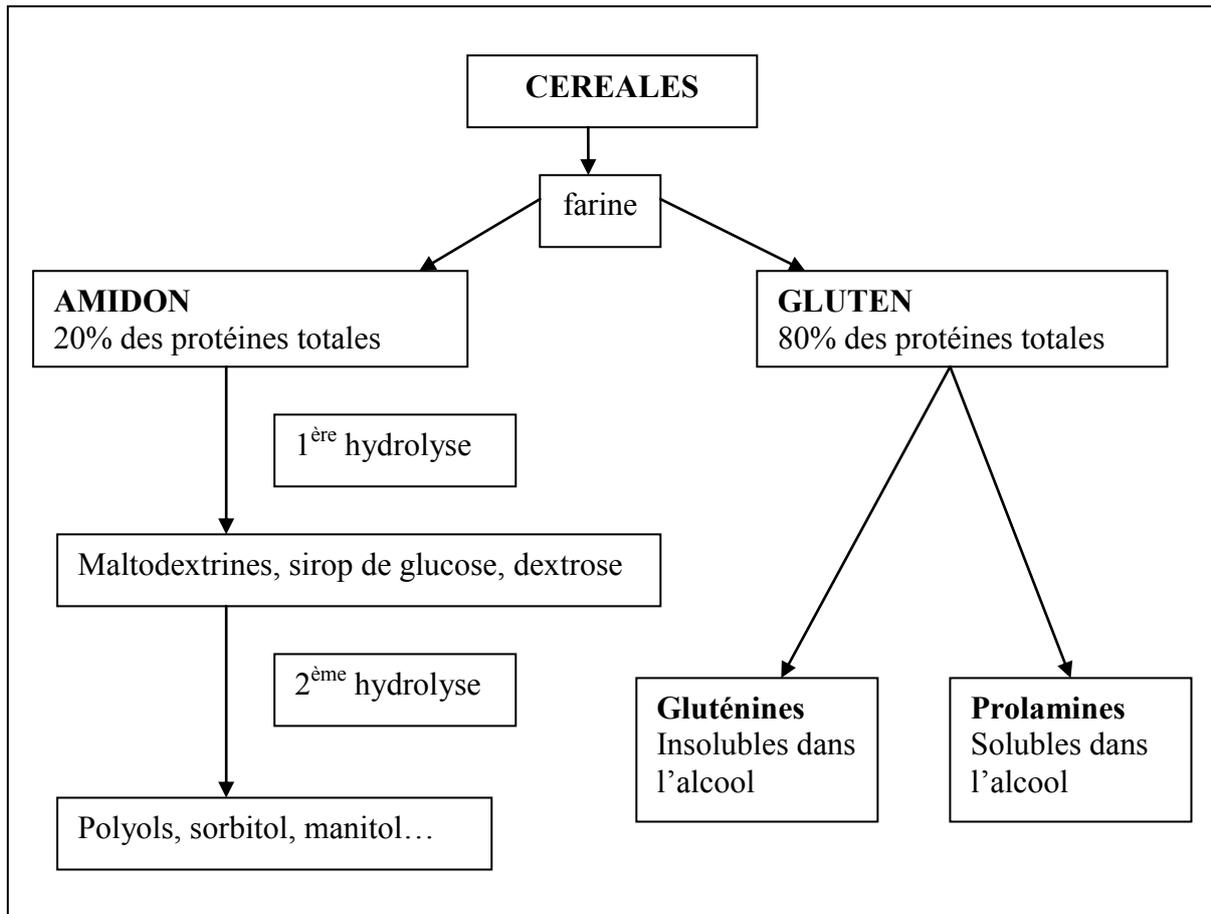


Figure 4 : Composition de la farine des céréales [77]

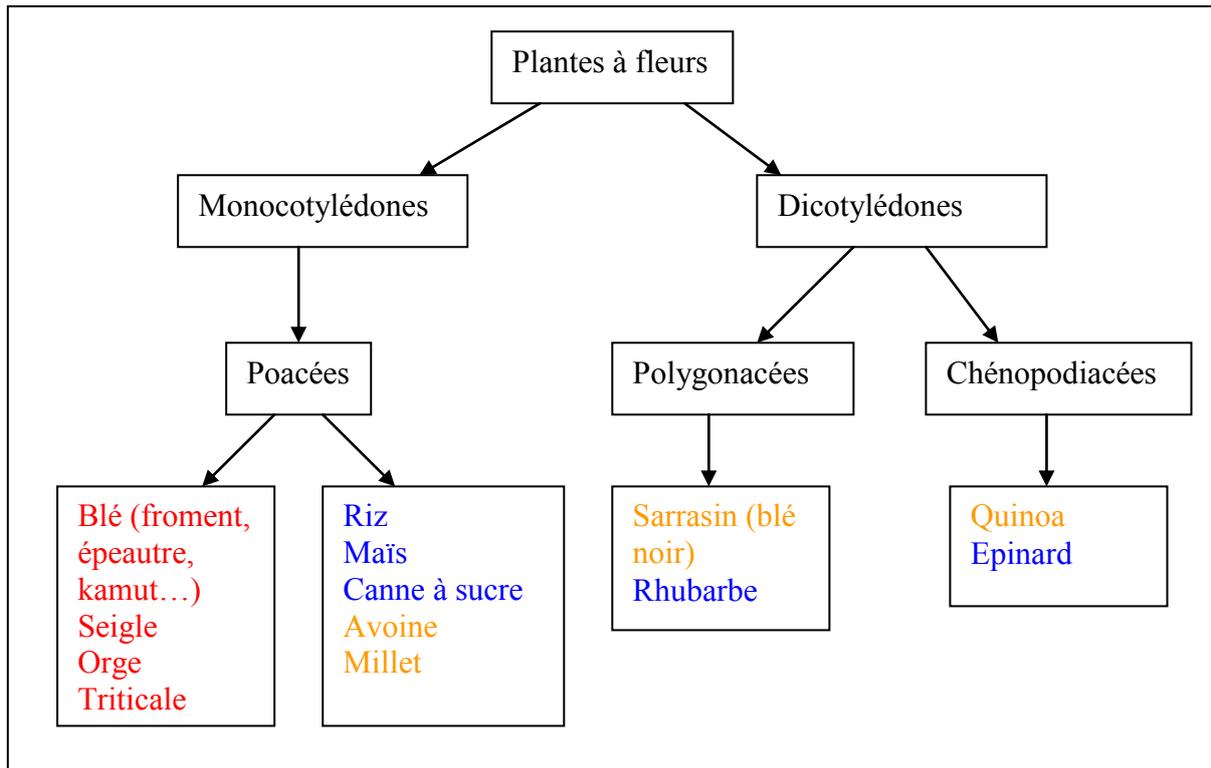


Figure 5 : *Eléments de taxonomie de quelques plantes utilisées dans l'alimentation humaine [77]*

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

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

En bleu : les plantes autorisées par tous.

Les prolamines dont la toxicité a été formellement démontrée dans la maladie coeliaque sont :

- l' α -gliadine du blé (d'où le terme de gliadine souvent utilisé pour désigner les protéines impliquées dans la maladie coeliaque),
- la sécaline du seigle,
- l'hordénine de l'orge.

Le rôle de l'avénine, prolamine de l'avoine qui appartient à une famille proche, a été évoqué mais son effet toxique ne semble concerner qu'un nombre très faible de patients [77].

Grain	Prolamines	% de prolamines par rapport aux protéines totales
Froment	α -Gliadine	69
Seigle	Sécaline	30-50
Avoine	Avénine	16
Orge	Hordénine	46-52
Millet	Panicine	40
Mais	Zénine	55
Riz	Orzénine	5
Sorgho	Cafirine	52

Tableau 4 : Prolamines du gluten de différentes céréales et taux de prolamines par rapport à la masse protéique totale [77].

De nombreux travaux ont été réalisés pour tenter d'identifier les séquences toxiques au sein de ces protéines. L'ensemble des résultats conduit à diviser ces séquences en deux groupes. Le premier inclut de nombreux peptides qui sont capables de se lier aux molécules HLA-DQ2/8, et de stimuler les lymphocytes T CD4+. Le second comprend des peptides exerçant des effets toxiques sur la muqueuse des patients coeliaques indépendamment d'une liaison à HLA et d'une reconnaissance spécifique par les lymphocytes T. Leurs effets semblent s'exercer au moins en partie à travers la stimulation de mécanismes immuns non spécifiques.

Le peptide le plus étudié est le peptide 31-43/49, commun à la région N-terminale des α -gliadines.

La réaction inflammatoire induite par le gluten résulte d'effets conjugués sur les deux bras de l'immunité : immunité innée immédiate et non spécifique, et immunité adaptative reposant sur la reconnaissance spécifique d'antigènes par les récepteurs des lymphocytes T et B.

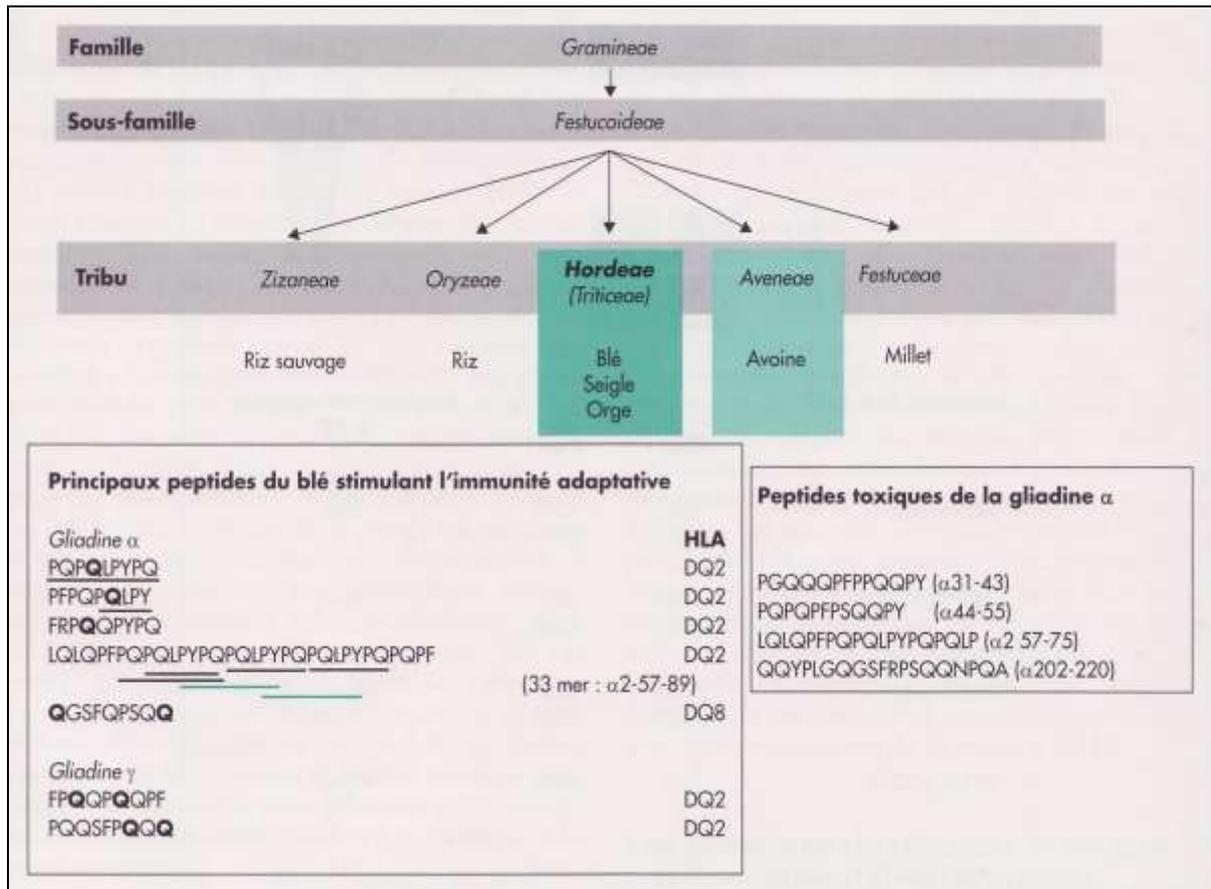


Figure 6 : Protéines et peptides toxiques chez les patients coeliaques [53]

Le blé, le seigle et l'orge qui contiennent les molécules responsables de la maladie coeliaque appartiennent à la famille des Triticeae. A l'exception de l'avoine qui contient quelques peptides susceptibles d'activer les lymphocytes T, les autres graminées n'induisent pas la maladie coeliaque.

Cadre en bas à gauche : principaux épitopes T se liant aux molécules HLA-DQ2/8 et stimulant les LT CD4+ (immunité adaptative). Le large peptide 33 mer est issu de la dégradation intraluminaire de la gliadine α 2.

Cadre en bas à droite : principaux peptides dont la toxicité a été démontrée par les études en culture organotypique et par instillation duodénale chez les patients. Le peptide 57-75 correspond à une fraction du 33 mer. Le peptide 31-43 n'est pas reconnu par les lymphocytes T mais peut induire la synthèse d'IL15 et des modifications épithéliales.

4.1.2 Autres facteurs environnementaux

Si le gluten est un facteur indispensable, d'autres facteurs environnementaux pourraient promouvoir ou au contraire prévenir le déclenchement de la maladie coeliaque. Ainsi, une « épidémie » de maladie coeliaque a été observée en Suède chez des enfants de moins de 2 ans entre 1985 et 1987, suivie d'un déclin rapide entre 1995 et 1997 [35]. Ce déclin a coïncidé avec la prolongation de l'allaitement maternel et l'introduction du gluten au cours de l'allaitement maternel. Cependant, on ne sait pas si ces nouvelles pratiques réduisent ou retardent l'apparition de la maladie coeliaque.

A l'inverse, les infections intestinales sont depuis longtemps suspectées d'exercer un rôle favorisant dans la maladie coeliaque. Des épisodes infectieux pourraient, en altérant la barrière épithéliale, favoriser l'entrée des peptides immunogènes. Ils peuvent aussi favoriser une rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin en induisant une réaction immunitaire. Cette hypothèse a récemment été renforcée par l'apparition de maladie coeliaque chez des patients traités par l'interféron α . De plus, cette cytokine a été mise en évidence dans l'intestin de patients atteints de maladie coeliaque non traitée. Elle est produite entre autre lors d'infections virales et possède des effets immunomodulateurs qui pourraient favoriser la rupture de la tolérance orale au gluten [11].

4.2 Facteurs de prédisposition génétique

4.2.1 Gènes HLA

Les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie coeliaque. L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la maladie coeliaque chez les individus apparentés au premier degré (environ 10%) et le taux de concordance très élevé entre les jumeaux monozygotes (75%) comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10-30%), selon que ceux-ci partagent ou non les haplotypes HLA [26].

La maladie coeliaque est fortement associée avec les gènes codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMHII) : HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Ces gènes sont situés sur le bras court du chromosome 6 en position 21.3 [11, 53].

Environ 90-95% des malades sont porteurs des gènes DQA1*05 et DQB1*02 codant respectivement pour les chaînes α et β de la molécule HLA-DQ2. Cette molécule peut être produite soit en « cis » (gènes sur le même chromosome) dans le cas de l'haplotype HLA-DR3-DQ2, soit en « trans » (gènes sur des chromosomes différents) dans le cas des haplotypes HLA DR3-DQ2/DR7-DQ2 et DR5-DQ7/DR7-DQ2. Le risque de développer une maladie coeliaque est plus élevé chez les individus homozygotes (HLA DR3-DQ2/DR3-DQ2 ou HLA DR3-DQ2/DR7-DQ2).

Les 5 à 10% de malades qui ne sont pas HLA-DQ2 présentent les gènes DQB1*0302 et DQA1*03 codant pour la molécule HLA-DQ8 dont les propriétés structurales sont proches de HLA-DQ2 [11,53].

Le mécanisme par lequel les associations HLA prédisposent à la maladie coeliaque est expliqué par le fait que les molécules DQ2 et DQ8 fixent de préférence certains peptides issus du gluten et les présentent aux lymphocytes T, grâce aux cellules présentatrices d'antigènes.

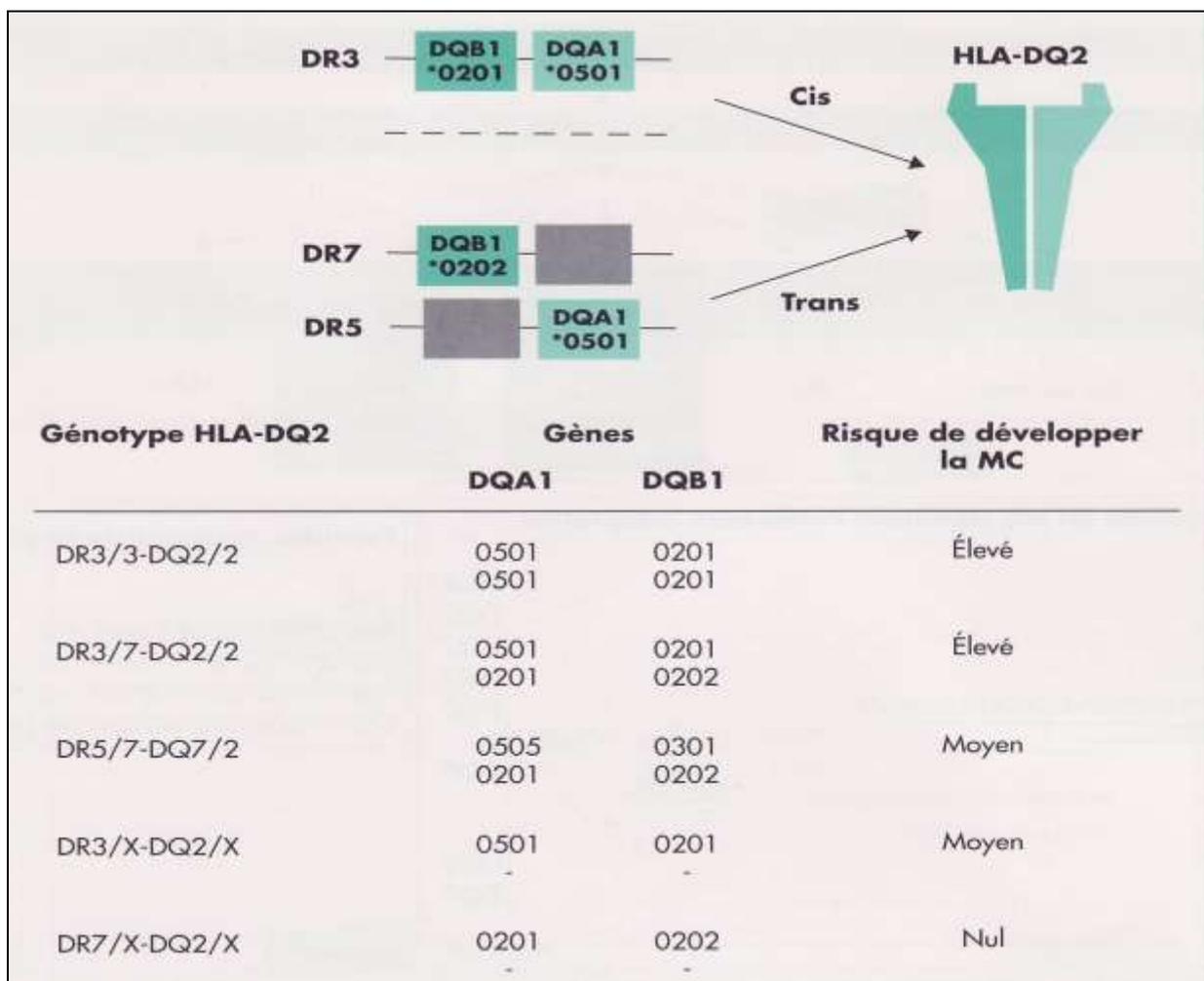


Figure 7 : HLA-DQ2 constitue le principal facteur de risque génétique de la maladie coeliaque [53].

4.2.2 Autres gènes

Les haplotypes à risque sont présents chez plus de 30% des individus d'origine caucasienne mais ils n'expliquent que 40 à 50% des effets génétiques au cours de la maladie coeliaque [11]. La différence entre le risque de 30% pour un germain HLA-identique et de 75% pour un jumeau monozygote indique l'intervention d'autres gènes non HLA.

D'autres régions de prédispositions ont été identifiées en 5q31-33, 2q33, 19p13.1, 6q21.22 et 9p21, dont l'une a aussi été impliquée dans la pathogénie d'autres maladies inflammatoires intestinales et de maladies auto-immunes. Plusieurs études ont incriminé le gène CTLA4 (2q33), un régulateur négatif des réponses immunitaires, et MICA (6p21), une molécule du CMHI impliquée dans l'activation des lymphocytes intraépithéliaux [11].

Dans l'ensemble, ces associations sont faibles et peuvent être retrouvées seulement dans certaines populations, suggérant la faible contribution d'un grand nombre de gènes, ainsi qu'une hétérogénéité des gènes impliqués. Cette complexité des gènes de susceptibilité pourrait contribuer à la variabilité d'expression de la maladie [11, 53].

4.3 Mécanisme physiopathologique de la maladie coeliaque

4.3.1 La liaison des peptides du gluten aux molécules HLA-DQ2/8 stimule la réponse immune adaptative dans l'intestin

La découverte en 1989 par L. Sollid des molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 comme principaux facteurs de risque génétique [69] a conduit cet auteur à tester leur rôle à travers la présentation des peptides du gluten aux lymphocytes T CD4+ (LT CD4+) des patients. Cette hypothèse a été démontrée grâce à l'obtention, à partir de biopsies intestinales de patients, d'un grand nombre de clones T CD4+ dirigés contre des peptides du gluten. Ces peptides sont présentés spécifiquement par les molécules HLA-DQ2 ou -DQ8 exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes [11]. Ce travail a permis d'identifier un nombre important d'épitopes T dans les α - et γ -gliadines et dans les gluténines, dont certains sont reconnus par tous les patients (figure3).

La présentation efficace de peptides aux LT nécessite leur liaison préalable avec une bonne affinité dans la poche à peptide des molécules HLA. Les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 fixent avec une plus grande affinité les peptides qui portent des résidus chargés négativement en position cruciale. Cette observation contraste avec le caractère neutre des

peptides du gluten. Le mécanisme introduisant les charges négatives a été élucidé grâce à l'identification de l'autoantigène : la transglutaminase tissulaire (TG), cible des anticorps anti-endomysium. Cette protéine ubiquitaire possède plusieurs activités enzymatiques. Elle peut notamment déamider des résidus glutamine neutres en acides glutamiques chargés négativement [39]. Ainsi, elle déamide très efficacement certains résidus glutamine dans les peptides dérivés des gliadines et gluténines, introduisant les charges négatives. Ces charges négatives favorisent la liaison des peptides du gluten aux molécules HLA-DQ2/8 (figure 5). La TG exerce son activité de déamidation préférentiellement au niveau du motif glutamine-X-proline retrouvé dans tous les épitopes T. Ce motif a été utilisé pour rechercher la présence de potentielles séquences cibles des LT CD4+ dans les différentes prolamines. Ces séquences sont nombreuses dans le blé, le seigle et l'orge mais rares dans l'avoine, rarement toxique pour les patients [11].

La présence de nombreux résidus proline dans les protéines du gluten favorise la génération de peptides immunogènes, non seulement en ciblant l'action de la TG, mais aussi en modulant la conformation des peptides d'une façon qui favorise leur liaison élective à HLA-DQ2. Enfin, en raison de l'absence d'activité endo-propylpeptidase dans les enzymes intraluminales, les résidus proline confèrent aux protéines du gluten une grande résistance à la digestion intraluminaire qui laisse intacts de larges peptides aux propriétés très immunogènes. Les épitopes T sont souvent regroupés au sein des prolamines, suggérant un mécanisme général qui favoriserait la reconnaissance par le système immunitaire [53].

Un second rôle de la TG dans l'activation du système immunitaire adaptatif a été suggérée par L. Sollid [68]. Celle-ci possède en effet une activité de transamidation qui permet le couplage covalent de protéines (figure 5). La TG pourrait ainsi se lier aux prolamines, devenant un néoantigène reconnu par le système immunitaire et suscitant la production d'IgA spécifiques. Cette hypothèse n'est toujours pas démontrée mais elle est confortée par la disparition des IgA anti-TG après régime sans gluten.

L'ensemble de ces résultats suggère que les lésions intestinales de la maladie coeliaque sont orchestrées par les LT CD4+ du chorion. Leur rôle pathogène serait dû à la production d'interféron γ , détecté en quantité très élevée dans la muqueuse des patients [68]. Un effet délétère de l'interféron γ sur la muqueuse intestinale a été démontré *in vitro* sur des biopsies humaines. Mais les relais d'action de l'interféron γ ne sont pas entièrement élucidés [53].

Cette hypothèse est très attractive puisqu'elle permet d'expliquer les interactions entre les 2 principaux facteurs (génétique et environnemental), et d'établir un lien avec l'autoantigène. Néanmoins, la présence, chez la majorité des sujets normaux, d'IgA anti-gliadine dans le liquide intestinal montre qu'une réponse immune contre le gluten est possible même en l'absence de HLA-DQ2. De plus, le mécanisme décrit ci-dessus ne peut expliquer l'ensemble de la pathogénie. Ainsi, la maladie coeliaque n'est observée que chez 3% environ des sujets HLA-DQ2. En outre, l'échec des tentatives pour créer un modèle de maladie coeliaque chez la souris, fondé sur la présentation du gluten par les molécules HLA aux LT CD4+, confirme que des mécanismes complémentaires sont nécessaires pour induire l'inflammation intestinale [11].

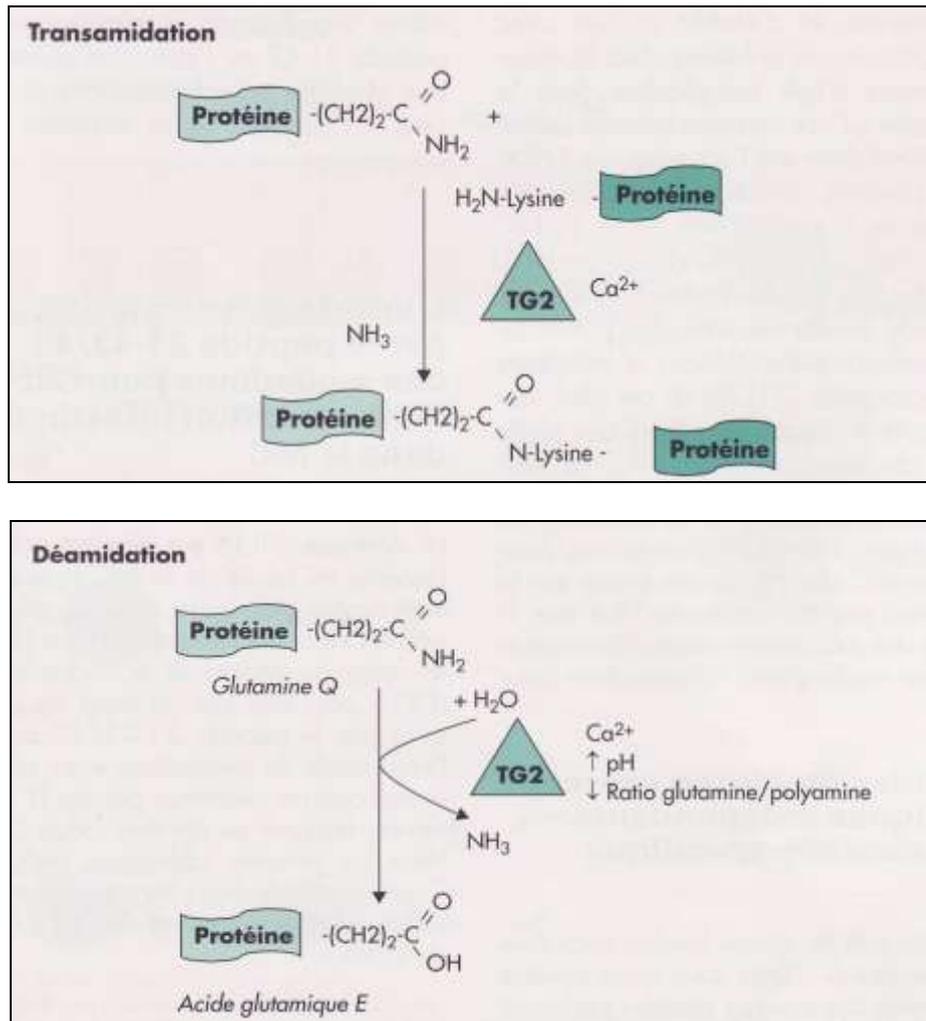


Figure 8 : Principaux effets enzymatiques de la TG [53].

La TG catalyse les réactions de transamidation et de déamidation sur des résidus glutamine spécifiques. La transamidation permet d'établir des liaisons covalentes entre protéines par échange de groupes acyl entre des résidus lysine et glutamine. A travers cette fonction, la TG participe au remodelage de la matrice extracellulaire. La déamidation, favorisée à pH acide et par une diminution du ratio glutamine/polyamines, permet de transformer certains résidus glutamine neutres des peptides de la gliadine en acides glutamiques chargés négativement, augmentant ainsi leur liaison aux molécules HLA-DQ2/8.

4.3.2 Rôle de l'interleukine 15, induite par le peptide 31-43/49 des α -gliadines, dans l'inflammation intestinale

La synthèse d'interleukine 15 (IL15) est massivement augmentée dans l'intestin au cours de la maladie coeliaque. L'IL15 aurait un rôle central dans le mécanisme physiopathologique de la maladie coeliaque.

4.3.2.1 L'IL15 favorise la réponse CD4 spécifique du gluten dans le chorion

Les travaux de Maiuri [54] montrent que la synthèse d'IL15 peut être induite dans les cultures organotypiques par le peptide 31-43/49 commun à la région N-terminale des α -gliadines. Ce peptide n'est pas reconnu par les LT CD4+. Les relais à travers lesquels ce peptide induit l'IL15 exclusivement chez les patients coeliaques ne sont pas identifiés.

Ces travaux ont montré que l'IL15 avait un effet stimulant sur la réponse adaptative HLA-DQ2-dépendante. En accord avec le rôle connu de l'IL15 sur la maturation des cellules dendritiques, l'équipe de Maiuri a utilisé la culture organotypique pour montrer que le peptide 31-43 stimule, à travers la production d'IL15, la maturation des cellules dendritiques dans la muqueuse des patients. Ainsi, l'IL15 augmente la capacité des cellules dendritiques à présenter les épitopes T du gluten aux LT CD4+. L'IL 15 favorise donc la réponse immune adaptative.

4.3.2.2 L'IL15 permet l'activation des lymphocytes T intra-épithéliaux indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten

Ferguson et Murray ont été les premiers à décrire l'augmentation massive des lymphocytes associés à l'épithélium intestinal au cours de la maladie coeliaque active [22]. En effet, l'hyperplasie des lymphocytes intraépithéliaux (LIE) est constante chez les patients. Celle-ci n'est pas entièrement spécifique de la maladie coeliaque et peut être observée en réponse à certains agents infectieux. Mais elle est absente ou modérée dans d'autres maladies inflammatoires intestinales chroniques pourtant associées à l'activation des LT CD4+ du chorion (maladie de Crohn et entéropathies auto-immunes). De plus, l'apparition de proliférations clonales malignes à partir des LIE, complication rare mais spécifique de la maladie coeliaque, témoigne d'une altération profonde de leur homéostasie.

Au cours de la maladie coeliaque non compliquée, l'hyperplasie affecte les deux sous-populations principales de LIE :

- les LIE CD8 portant un récepteur pour l'antigène de type $\alpha\beta$ ($T\alpha\beta$) augmentés uniquement chez les patients en phase active,
- les LIE $T\gamma\delta$ augmentés de façon plus variable mais cette augmentation peut précéder l'apparition des lésions épithéliales, et persiste de façon prolongée après exclusion du gluten [40].

L'hyperplasie des LIE s'accompagne d'une expression accrue de protéines cytotoxiques et d'interféron gamma en particulier au cours de la phase active de la maladie, démontrant l'activation de ces lymphocytes et leur rôle dans l'apparition des lésions épithéliales.

Un effet majeur de l'IL15 dans la maladie coeliaque est l'induction des propriétés effectrices des LIE. Les études *ex vivo* de LIE de patients en phase active montrent que l'IL15 stimule la production d'interféron gamma mais aussi de $TNF\alpha$, dont la combinaison est fortement toxique pour les entérocytes.

L'IL15 stimule la cytotoxicité des LIE. Ainsi, les LIE isolés chez des patients avec une maladie coeliaque active ou une sprue réfractaire peuvent tuer des lignées entérocytaires en présence d'IL15. Cet effet nécessite des molécules cytotoxiques induites par l'IL15 qui lysent la membrane des cellules cibles : perforine et granzymes [11].

Les données récentes permettent de comprendre comment l'IL15 peut orchestrer les lésions épithéliales indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten grâce aux interactions du récepteur NKG2D sur les LIE et de son ligand épithélial MICA, une molécule apparentée au CMHI. NKG2D est un récepteur inducteur de cytotoxicité exprimé par les lymphocytes de l'immunité innée, lymphocytes NK (*natural killer*) et $LT\gamma\delta$, et par les $LT\alpha\beta CD8$ appartenant à l'immunité adaptative.

Au niveau des $LT\alpha\beta CD8$, NKG2D agit comme un corécepteur qui potentialise la réponse cytotoxique induite à travers le récepteur T. Cet effet pourrait favoriser l'activation des LIE par des antigènes de faible affinité présents dans l'épithélium. Au cours de la maladie coeliaque, l'IL15 est susceptible de potentialiser cette voie d'activation. En effet, l'IL15 augmente le nombre de récepteurs NKG2D à la surface des LIE. Et elle peut, dans les $LT\alpha\beta CD8$ effecteurs, potentialiser les voies intracellulaires activées par NKG2D et autoriser une toxicité directe contre les entérocytes indépendamment de la spécificité de leur récepteur T. En plus de cet effet activateur sur les lymphocytes, l'IL15 induit sur les entérocytes des

patients le ligand de NKG2D : MICA. L'IL15 permet ainsi à ces cellules de devenir la cible des LIE activés [11, 53].

La fonction des LIE $T\gamma\delta$ dans la maladie coeliaque reste hypothétique. Chez la souris, un rôle protecteur anti-inflammatoire a été observé et attribué soit à des propriétés régulatrices mal caractérisées, soit à un effet réparateur sur l'épithélium à travers la production de facteurs de croissance [11]. A l'opposé, certains LIE $T\gamma\delta$ humains peuvent exercer une activité cytotoxique spontanée vis-à-vis des cellules épithéliales MICA⁺. Cette activité est favorisée par l'expression de NKG2D. La fonction des LIE $T\gamma\delta$ pourrait être ajustée en fonction des signaux présents dans le microenvironnement épithélial. En particulier, une augmentation de la concentration d'IL15 pourrait faire basculer ces cellules d'une fonction anti-inflammatoire et/ou réparatrice à une fonction cytotoxique. Cette hypothèse permettrait d'expliquer l'absence d'effet pathogène chez les patients latents ou sous régime sans gluten. Et à l'inverse, elle permettrait d'envisager le déclenchement de leur cytotoxicité au cours de la maladie coeliaque active quand les concentrations d'IL15 sont plus élevées et que MICA est exprimé sur l'épithélium [11]. Cette hypothèse reste à démontrer.

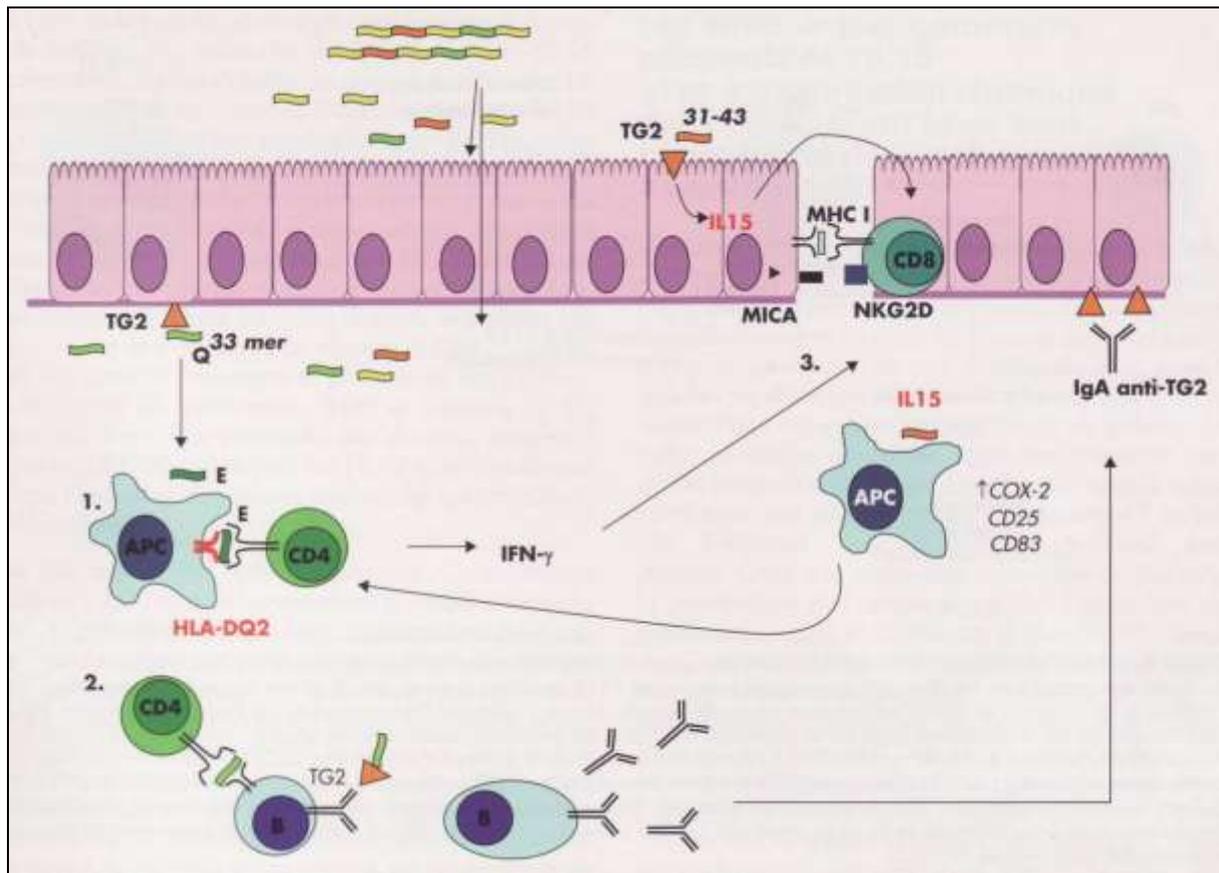


Figure 9 : Modèle hypothétique du mécanisme physiopathologique de la maladie coeliaque [53].

Les peptides du gluten induisent les lésions dans la maladie coeliaque à travers deux modes d'action. Certains peptides sont déamidés par la TG et se lient électivement aux molécules du CMHII HLA-DQ2/8 des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ils stimulent l'activation des LTCD4⁺ du chorion et leur sécrétion d'interféron gamma (INF-γ), délétère pour la muqueuse intestinale (1). Les LTCD4 activés pourraient également favoriser la production d'anticorps contre les peptides de la gliadine et contre la TG (2).

D'autres peptides semblent capables d'activer l'immunité innée. Ainsi, le peptide p31-43 induit la sécrétion d'IL15 par les cellules épithéliales intestinales et les CPA (3). Cette cytokine stimule la fonction de présentation des antigènes des CPA et donc la réponse immune adaptative dans le chorion. De plus, elle orchestre l'activation des LIE en favorisant leur expansion et en stimulant leurs propriétés cytotoxiques contre l'épithélium. L'IL15 potentialise la fonction cytotoxique du récepteur NKG2D des LIE et stimule l'expression de son ligand MICA sur les entérocytes, favorisant ainsi la destruction de l'épithélium intestinal.

4.3.3 Origine de deux complications de la maladie coeliaque, sprue réfractaire et lymphome T intestinal à partir des LIE

Une complication rare mais caractéristique de la maladie coeliaque est l'apparition de proliférations malignes T, généralement révélées par une aggravation des symptômes digestifs résistants au régime sans gluten. La caractérisation phénotypique et génétique de ces proliférations a montré qu'elles se développent à partir des LIE, soit sous la forme d'une expansion intraépithéliale de cellules clonales, assimilée à un lymphome de bas grade intraépithélial appelé « sprue réfractaire », soit sous la forme d'un lymphome T invasif. Chez une proportion importante de patients la prolifération de bas grade précède l'apparition du lymphome invasif. Les études de la sprue réfractaire montrent qu'elle est caractérisée par l'expansion massive de LIE anormaux n'exprimant ni récepteur T membranaire ni la molécule CD8. Ces LIE se rattachent à la lignée T par l'expression intracellulaire de la molécule CD3 ϵ et des réarrangements de la chaîne γ du récepteur T. Ce phénotype distinct de celui de la maladie coeliaque non compliquée permet le diagnostic de la sprue réfractaire [18]. Ces données confirment la modification profonde de l'homéostasie des LIE au cours de la maladie coeliaque. Cependant, la cascade d'événements impliqués dans leur transformation lymphomateuse progressive reste à élucider.

L'hypothèse du rôle de l'IL15 dans l'émergence de ces proliférations malignes s'est appuyée sur les données établies chez la souris. Chez cette espèce, l'IL15 contrôle l'homéostasie des lymphocytes NK, LT $\alpha\beta$ CD8 mémoire, LT $\gamma\delta$ et des LIE CD8 $\alpha\alpha$. De plus, sa surexpression par transgénèse provoque une expansion massive de ces cellules puis l'émergence de leucémies et de lymphomes T CD8 et NK. Chez les patients coeliaques, l'addition *in vitro* d'IL15 stimule la prolifération et prévient l'apoptose des LIE normaux des patients et des LIE clonaux anormaux de la sprue réfractaire [11]. L'effet anti-apoptotique prédomine aux faibles concentrations d'IL15 comparables à celles disponibles *in vivo* et pourrait expliquer l'accumulation massive de lymphocytes au sein de l'épithélium des malades en l'absence d'augmentation significative du nombre de mitoses *in situ* [52]. *In vitro*, l'IL15 stimule aussi les propriétés effectrices des LIE anormaux de la sprue réfractaire, leur synthèse d'interféron gamma et leur cytotoxicité contre les entérocytes en particulier à travers NKG2D. Ces données suggèrent que les lésions épithéliales sévères observées au cours de la sprue réfractaire sont le fait des LIE anormaux activés par l'IL15 massivement exprimée dans les entérocytes de ces patients comme dans la maladie coeliaque active [52].

Le rôle précis de l'IL15 dans l'émergence de proliférations lymphocytaires malignes n'est pas entièrement défini. L'hypothèse la plus probable à ce jour repose sur son puissant effet anti-apoptotique qui bloquerait le processus protecteur normal d'élimination des lymphocytes transformés. L'apparition de ces derniers pourrait être favorisée dans la maladie coeliaque par une instabilité chromosomique secondaire à l'inflammation chronique [11].

4.3.4 Implications thérapeutiques et conclusion

La maladie coeliaque est un modèle privilégié pour étudier l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans le développement des maladies inflammatoires et auto-immunes et les liens entre inflammation et cancer. La compréhension du mécanisme physiopathologique de la maladie coeliaque a fait des progrès considérables au cours des dernières années et elle représente la maladie associée au système HLA la mieux comprise. La poursuite de l'identification des facteurs génétiques et environnementaux devrait permettre de mieux comprendre les raisons de l'hétérogénéité clinique et histologique de la maladie coeliaque. Des études épidémiologiques restent nécessaires pour évaluer l'importance du régime sans gluten dans la prévention des complications et évaluer l'intérêt d'un dépistage systématique des formes silencieuses. Une meilleure compréhension des processus impliqués permettront peut être à terme de proposer des traitements alternatifs au régime sans gluten très contraignant.

La très grande redondance des épitopes T dans les gliadines et gluténines, et la complexité de la génétique du blé sont des obstacles majeurs à une stratégie basée sur la détoxification du blé. L'intérêt d'un retour à certaines espèces ancestrales de blé moins toxiques du fait de leur génome diploïde et de la nature des gènes codant pour les gliadines a été récemment suggéré [55]. Mais le rendement des récoltes est diminué et la panification est de moins bonne qualité.

La découverte d'épitopes T immunodominants permet théoriquement d'envisager la production d'analogues pour tenter une « vaccination » visant à détourner la réponse T spécifique. Cependant, l'efficacité et l'innocuité d'une telle approche reste à démontrer. Le rôle de la TG dans la production des épitopes T a aussi conduit à envisager son blocage. L'apparition de réactions auto-immunes lors de son inactivation chez la souris incite à une grande prudence [61].

Récemment, l'utilisation orale d'une propyl-endopeptidase d'origine bactérienne a été proposée pour augmenter la digestion intraluminaire des peptides du gluten [67]. Des concentrations très importantes de cette enzyme sont nécessaires pour prévenir l'entrée des peptides pathogènes [48]. Cependant, les risques de ce traitement semblent *a priori* faibles.

En outre, la sélection d'enzymes plus efficaces ou l'utilisation de cocktail d'enzymes permettent d'envisager une optimisation de cette approche. Ce traitement représente actuellement l'une des perspectives les plus crédibles. Il pourrait au moins représenter un appoint en cas d'écart de régime.

Enfin, le rôle clé de l'IL15 dans la perte d'homéostasie intestinale conduit à envisager de bloquer cette cytokine ou ses voies de signalisation en utilisant un anticorps anti-IL15. Cette approche représente un espoir thérapeutique important pour les patients avec une sprue réfractaire. Elle devrait permettre d'induire l'apoptose des cellules malignes dépendantes de l'IL15 pour leur survie, quand la production de l'IL15 est devenue indépendante de l'exposition au gluten [11]. Cette stratégie ne peut évidemment pas être envisagée dans la maladie coeliaque non compliquée où la production d'IL15 peut être réduite par le régime sans gluten.

Tout nouveau traitement susceptible d'améliorer la qualité de vie des patients devra en effet faire la preuve d'une efficacité et d'une innocuité comparables à celles du régime sans gluten dans la maladie coeliaque non compliquée.

5 Critères diagnostiques de la maladie coeliaque

L'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) a établi les critères indispensables au diagnostic de la maladie coeliaque [74] :

- 1- L'existence de taux élevés d'anticorps associés à la maladie coeliaque, au moment du diagnostic, et leur disparition avec le régime sans gluten.
- 2- La pratique d'une biopsie intestinale montrant les lésions histologiques caractéristiques de la maladie coeliaque.
- 3- Une rémission clinique complète après exclusion du gluten.

5.1 Les différentes étapes du diagnostic

Il n'existe pas de test unique permettant de diagnostiquer définitivement ou d'exclure la maladie coeliaque. C'est la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et de biopsies de l'intestin grêle qui permet de poser le diagnostic.

L'étape la plus importante du diagnostic de la maladie coeliaque est de reconnaître les différents symptômes cliniques décrits ci-dessus amenant à suspecter une maladie coeliaque. En cas de suspicion de maladie coeliaque, un test sérologique de recherche des anticorps produits au cours de la maladie est réalisé. Plusieurs tests sérologiques existent. Tous ces tests doivent être réalisés alors que l'alimentation habituelle des patients n'exclut pas le gluten.

La possibilité d'un déficit en IgA est donc à considérer au moment du test sérologique, car elle peut être source de pièges lors du diagnostic sérologique de la maladie détectant uniquement les autoanticorps d'isotype IgA.

Lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée. La concordance entre les résultats positifs de biopsie de l'intestin grêle et les tests sérologiques permet de poser le diagnostic d'une maladie coeliaque présumée.

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

Cette stratégie de diagnostic est applicable aux patients présentant des symptômes, c'est-à-dire, aux formes classique et atypique de la maladie coeliaque.

Le diagnostic de la maladie coeliaque asymptomatique (atrophie des villosités intestinales sans symptômes) est souvent posé chez des parents au premier degré de patients coeliaques ou chez des patients atteints d'une pathologie associée à la maladie coeliaque. Pour

cette population de patients, la stratégie diagnostique est l'association : test sérologique, biopsie de l'intestin grêle et régression sous régime sans gluten.

5.2 Diagnostic sérologique

Plusieurs types d'anticorps peuvent être recherchés : les anticorps anti-réticuline (ARA), les anticorps anti-gliadine (AGA), les autoanticorps anti-endomysium (AEM) et, plus récemment, les autoanticorps anti-transglutaminase (ATG).

Ces anticorps sériques présentent une grande sensibilité et spécificité, et sont disponibles pour le diagnostic et le suivi du régime sans gluten.

En terme de diagnostic, ils pourront être utilisés en cas de suspicion de maladie cœliaque. Leur positivité fera alors réaliser une biopsie intestinale. Inversement, en cas de découverte d'une atrophie villositaire sur des biopsies intestinales, leur positivité donnera un quasi-diagnostic de certitude de maladie cœliaque.

Ces anticorps peuvent également être utilisés pour le suivi du régime sans gluten puisque leur disparition s'observe après 6 à 12 mois d'un régime sans gluten bien suivi. La persistance de la positivité de ces anticorps fera alors suspecter un mauvais suivi du régime sans gluten.

Enfin, un test sérologique positif ne dispense pas de la réalisation d'une biopsie duodénale avant d'instaurer un régime sans gluten du fait de la possibilité de faux positif.

5.2.1 Anticorps anti-endomysium

Les anticorps anti-endomysium (AEM) ont été décrits pour la première fois en 1983 par Chorzelski chez des patients atteints de maladie coeliaque ou de dermatite herpétiforme [12].

Les AEM réagissent avec le tissu conjonctif (l'endomysium) qui engaine les faisceaux de fibres musculaires lisses du tractus digestif de primates.

La technique de détection la plus utilisée est l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe d'œsophage de singe qui montre une fluorescence du muscle lisse donnant un aspect en « nid d'abeille ». Compte tenu du coût du substrat, et dans le but de sauvegarder les espèces animales, il a été préconisé d'utiliser des coupes de cordon ombilical humain, mais la lecture et l'interprétation sont plus délicates.

La sensibilité des AEM d'isotype IgA est très bonne chez l'adulte, plus faible chez l'enfant dans certaines études. La spécificité est très élevée et la valeur prédictive positive pratiquement de 100%. Très peu d'études rapportent l'intérêt des AEM d'isotype IgG en cas de déficit en IgA.

Le dosage des AEM a longtemps été considéré comme le *gold standard* de la sérologie. Mais sa réalisation est délicate (lecture subjective devant être réalisée par un personnel expérimenté), onéreuse et non adaptée à de grandes séries. C'est pourquoi, il est maintenant admis de doser les IgA anti-transglutaminase comme test de dépistage de la maladie coeliaque [3].

5.2.2 Anticorps anti-transglutaminase

En 1997, l'équipe de Dieterich a montré que des anticorps anti-transglutaminase (ATG) sont présents dans la maladie coeliaque et que la transglutaminase est l'antigène principal reconnu par les AEM [19]. La transglutaminase est une enzyme intracellulaire ubiquitaire, qui catalyse des liaisons covalentes entre des protéines.

Dans la maladie coeliaque, les taux EMA et ATG sont fortement élevés. La recherche des anticorps ATG se fait par un test ELISA. Ce test est simple et automatisable. Ainsi, il se prête aussi bien au dépistage de la maladie coeliaque qu'au contrôle de l'évolution chez les malades coeliaques sous régime sans gluten.

La précision des tests IgA ATG a été améliorée depuis que l'on utilise la transglutaminase recombinante humaine (plutôt que la transglutaminase extraite de foie de cobaye). La sensibilité et la spécificité sont très bonnes. La corrélation entre ces anticorps et les AEM est également excellente [3]. En cas de déficit en IgA, on recherchera la présence des IgG ATG.

Actuellement, c'est la recherche des ATG qui est recommandée comme le test de dépistage de 1^{ère} intention [30].

5.2.3 Anticorps anti-réticuline

Les anticorps antiréticuline ont été les premiers anticorps décrits dans la maladie coeliaque dans les années 1970. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe de tissus hépatiques murins. Leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité médiocre. Les performances de ce marqueur ne correspondent pas aux exigences d'un test de dépistage. Ce test n'est plus utilisé actuellement [42].

5.2.4 Anticorps anti-gliadine

Des taux élevés d'anticorps anti-gliadine (AGA) sont trouvés chez les patients coeliaques non traités. La gliadine est la fraction alcool-soluble du gluten et le composant toxique principal dans la maladie coeliaque. La gliadine purifiée est facilement disponible pour son utilisation dans les tests ELISA destinés à mettre en évidence des anticorps sériques anti-gliadine. Les anticorps circulants sont surtout d'isotypes IgA et IgG.

Les AGA peuvent être mis en évidence par diverses techniques, mais sont en général détectés par méthode ELISA [42].

La sensibilité et la spécificité des différents tests AGA varient d'une façon importante et sont généralement inférieures à celles des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase (tableau 5 et 6). Globalement, le dosage des AGA est un test sensible mais peu spécifique.

L'intérêt des AGA a été récemment discuté et, dans les publications actuelles, leur recherche n'est plus recommandée pour dépister une maladie coeliaque du fait des mauvaises sensibilité et spécificité (rapport de la conférence de consensus sur la maladie coeliaque du National Institutes of Health et rapport de la Haute Autorité de Santé) [30, 64]. Des résultats faussement positifs ont été décrits dans de nombreuses pathologies, comme la mucoviscidose, les gastroentérites infectieuses, l'intolérance aux protéines de lait de vache, et les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif [42]. Toutefois, l'utilisation de ces tests serait intéressante chez les enfants symptomatiques de moins de 2 ans (manque de sensibilité des anticorps anti-endomysium). C'est pourquoi le rapport du NIH en 2004 conclut que, chez le jeune enfant, les anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase peuvent être des tests moins fiables que chez l'adulte et qu'un complément d'étude doit être fait, laissant donc encore une place aux AGA [64].

Cependant, le rapport de la Haute Autorité de Santé de janvier 2007 ne recommande pas l'utilisation des AGA pour le diagnostic de la maladie coeliaque, malgré la bonne sensibilité du test chez les enfants de moins de 2 ans. En effet, la performance diagnostique des tests est variable en fonction des kits utilisés pour effectuer le dosage des AGA. Et il existe des anticorps plus sensibles et spécifiques comme les AEM et ATG.

5.2.5 Sensibilité et spécificité des marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque

La sensibilité et la spécificité des tests sérologiques pour la maladie coeliaque sont très variables selon les travaux. Dans un rapport de janvier 2007, la Haute Autorité de Santé a regroupé ces différents travaux pour établir les valeurs moyennes de sensibilité et de spécificité des marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque (annexe 1 et 2).

Dans les recommandations de la conférence de consensus du NIH, il est noté que la standardisation des tests sérologiques est indispensable : des différences importantes dans les valeurs seuils des différents réactifs présents sur le marché, et l'absence de corrélation entre les fournisseurs rend nécessaire le suivi d'un patient par le même réactif donc par le même laboratoire[64].

Actuellement, en France, le dosage des ARA, AGA et AEM est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et est remboursé. Le dosage des ATG n'est pas inscrit à la NABM et n'est donc pas remboursé.

Dans son rapport, la Haute Autorité de Santé propose à l'assurance maladie d'admettre au remboursement les ATG et les AEM, et de ne plus rembourser les ARA et AGA.

5.2.6 Groupage HLA DQ2/DQ8

La majorité des patients atteints étant porteurs des molécules HLA DQ2, voire HLA DQ8, il peut être intéressant d'effectuer un groupage HLA DQ2 et DQ8, notamment lors de discordances entre les données cliniques, sérologiques et endoscopiques. L'intérêt du groupage HLA DQ2 et DQ8 dans le diagnostic de la maladie coeliaque réside dans sa haute valeur prédictive négative : les sujets non porteurs de ces gènes ont très peu de chance de présenter ou de développer une maladie coeliaque. Le groupage HLA n'est jamais utilisé pour affirmer le diagnostic car la sensibilité du test est trop faible. Il est généralement utilisé chez les personnes asymptomatiques à haut risque de maladie coeliaque (enfants de parents coeliaques, diabète de type 1, trisomie 21...) permettant d'orienter vers une recherche ou non de la pathologie. Il est aussi utilisé pour exclure une maladie coeliaque quand le patient est déjà sous régime sans gluten ou pauvre en gluten, ou lorsque le diagnostic est douteux [43].

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

5.3 Diagnostic histologique

L'observation des lésions histologiques induites par l'exposition au gluten constitue le critère diagnostique majeur de la maladie. Elles sont recherchées principalement au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle.

5.3.1 Histologie de la muqueuse intestinale normale

L'épithélium de la muqueuse intestinale est unistratifié. Il est constitué essentiellement par des entérocytes (cellules cylindriques à plateau strié) et des cellules caliciformes dont la proportion augmente du duodénum vers l'iléon. Les cryptes ou glandes de Lieberkühn sont situées en profondeur dans le chorion ; l'épithélium se régénère à leur niveau. La partie la plus superficielle des glandes, ou zone du collet, est prolongée vers la lumière intestinale par les villosités, centrées par le chorion.

L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et à visualiser l'axe cryptes-villosités. L'architecture de la muqueuse est normale lorsque le rapport villosités/cryptes est environ de 3/1 [58].

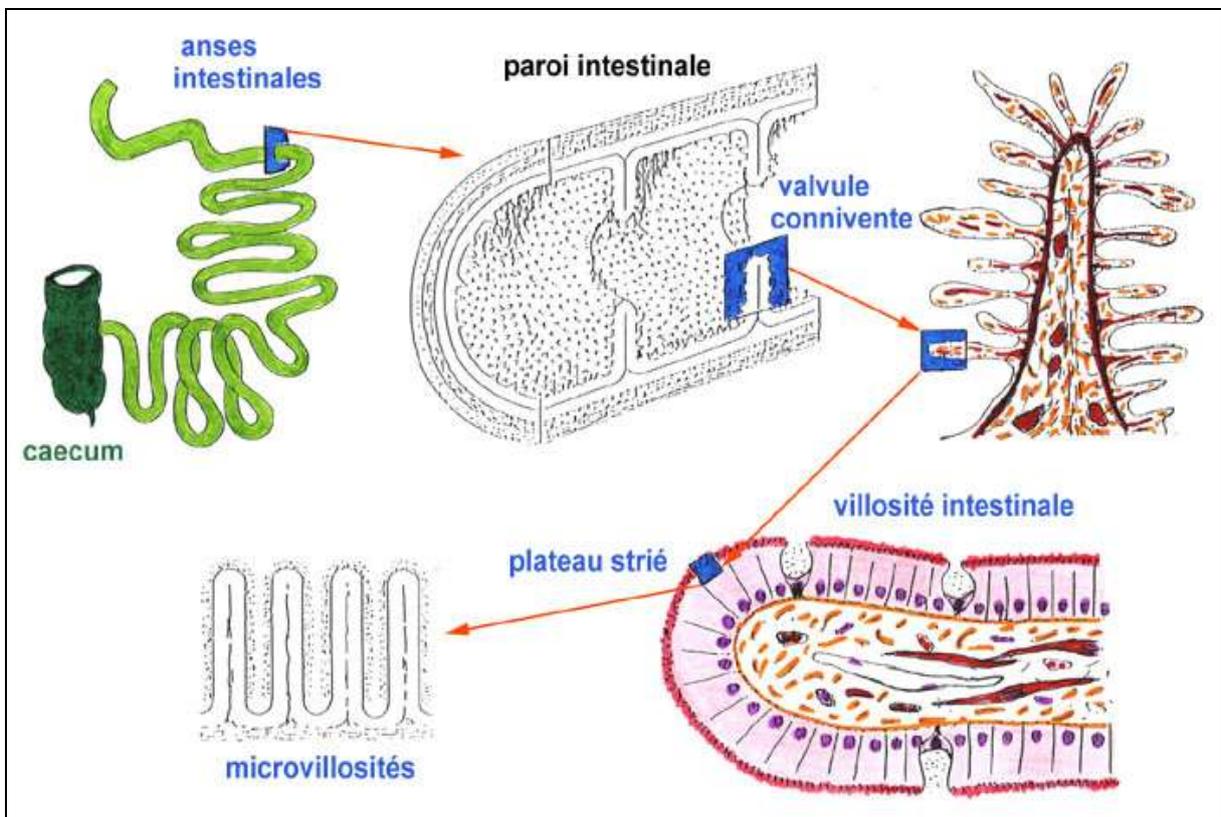


Figure 10 : Surface d'échange dans l'intestin grêle [58]

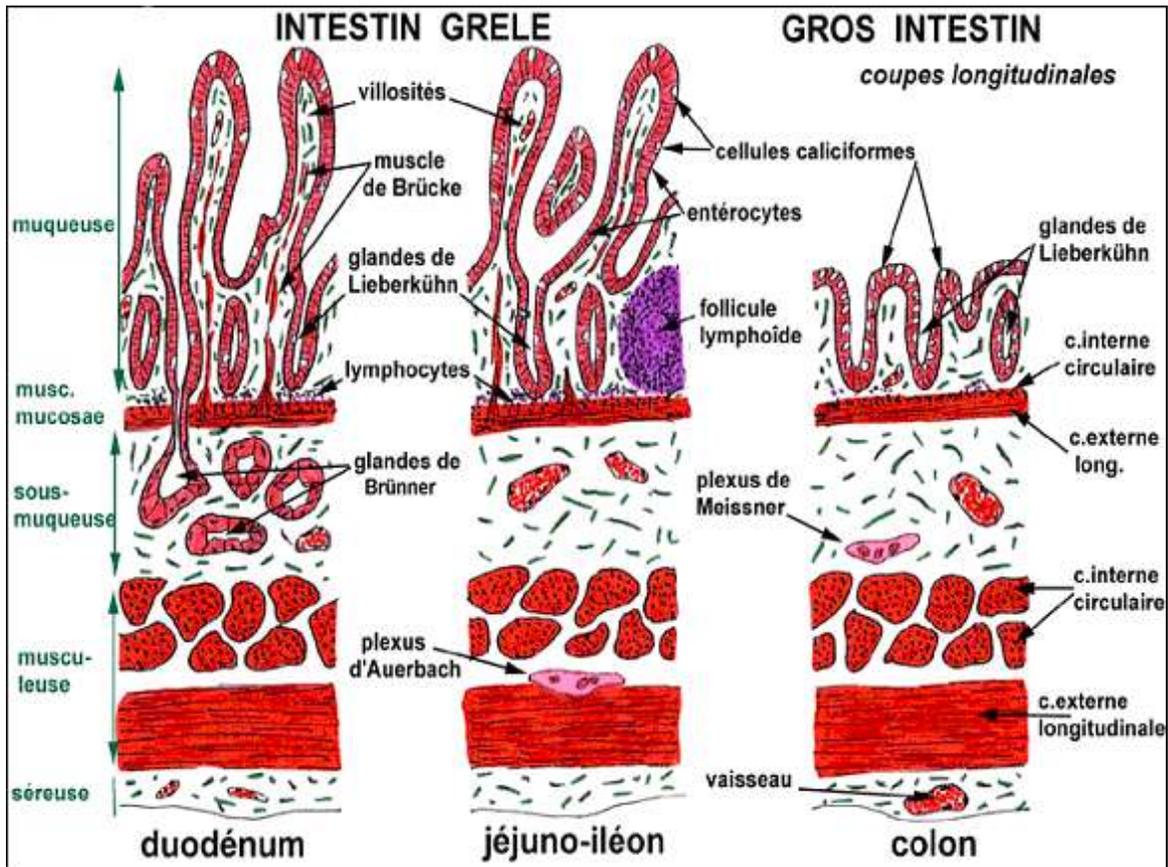


Figure 11 : Structure de la paroi de l'intestin grêle et du côlon (coupes longitudinales) [58]

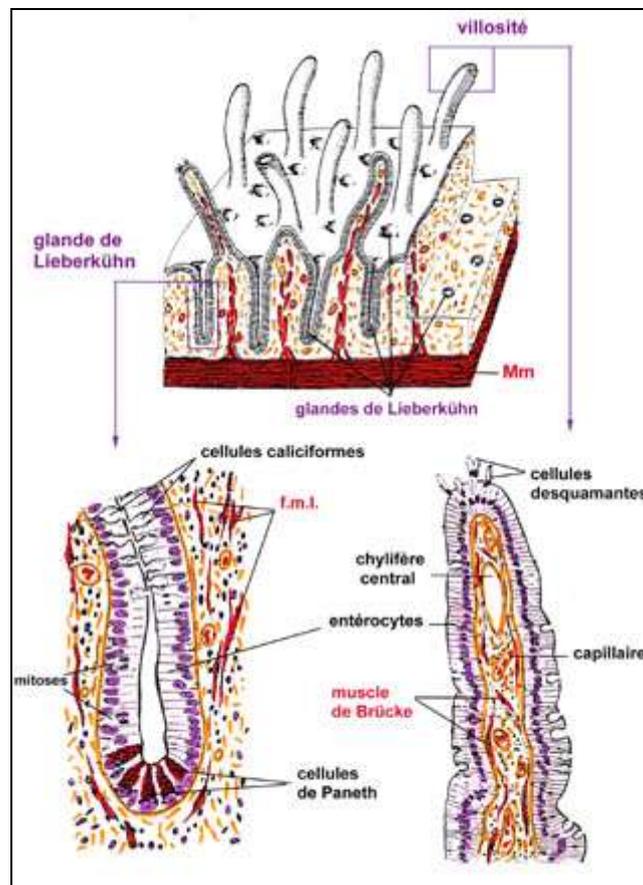


Figure 12 : Muqueuse de l'intestin grêle [58]
(f.m.l. : fibre musculaire lisse, Mm : Muscularis mucosae)

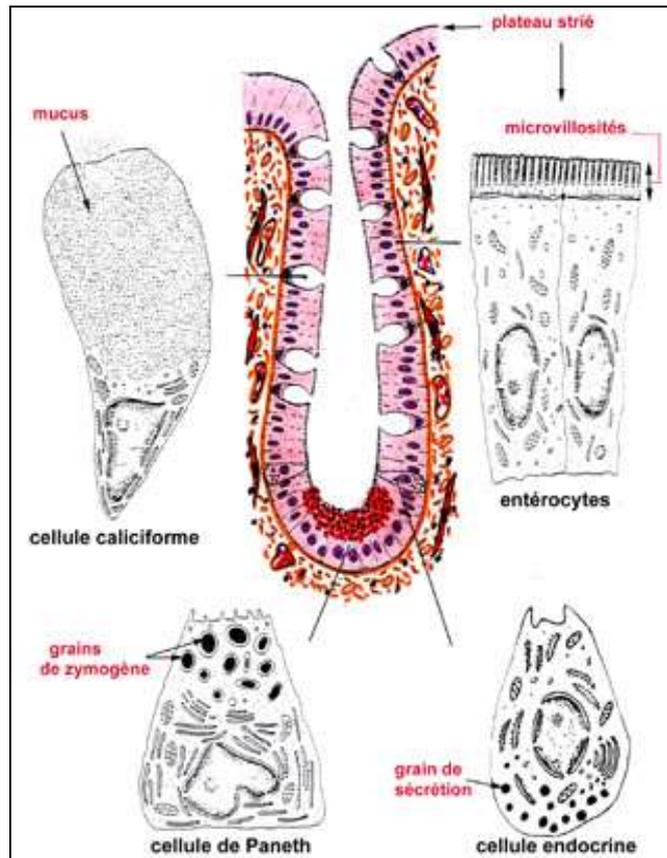


Figure 13 : Glande de Lieberkühn [58]

Les lymphocytes présents dans l'épithélium (LIE) et le chorion ont un rôle important dans l'immunité digestive. Le nombre des LIE de l'intestin normal est d'environ 20 pour 100 cellules épithéliales [58]. Les LIE appartiennent au MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Ce sont des cellules T exprimant à leur surface les marqueurs pan-T ($CD3^+ CD2^+$). 70 à 90% des LIE sont $CD8^+$, suggérant une fonction cytotoxique, la fraction restante étant majoritairement $CD4^+$ avec une minorité (< 5%) de LIE $CD4^- CD8^-$. La majorité des LIE humains expriment le récepteur de surface à l'antigène $TCR\alpha\beta$ et une minorité (de 1 à 10%) expriment le $TCR\gamma\delta$ [40].

Les lymphocytes exprimant le $TCR\gamma\delta$ auraient un rôle particulier, notamment dans la différenciation des cellules épithéliales intestinales, dans les processus de réparation des lésions épithéliales et également dans l'induction de la tolérance orale [53, 58].

Les LIE sont caractérisés par une forte expression de la $\beta 7$ intégrine, reconnue par l'anticorps HML-1 ($CD103$). Cette intégrine est exprimée également par environ 50% des lymphocytes du chorion mais non par les lymphocytes T périphériques. Elle interagit avec la E-cadhérine, récepteur présent dans la cellule épithéliale.

Le chorion normal contient des lymphocytes de phénotype essentiellement $CD3^+ CD4^+ TCR\alpha\beta$, des plasmocytes, des macrophages et des polynucléaires éosinophiles.

5.3.2 Biopsie intestinale : conditions de prélèvement et recommandations

Le prélèvement intestinal est le plus souvent effectué lors d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale qui permet de pratiquer des biopsies étagées du deuxième et troisième duodénum (figure 13).

La sémiologie des lésions (diminution des valvules conniventes, aspect en mosaïque, aspect en écaille) confirme le diagnostic d'atrophie villositaire. La coloration au bleu de méthylène permet de mieux apprécier le relief villositaire et d'orienter les biopsies sur les zones les plus pathologiques [70]. La sévérité des lésions pouvant varier chez un même patient en fonction du site de la biopsie, il est recommandé d'effectuer de nombreux prélèvements. 4 à 6 biopsies duodénales doivent être réalisées de façon systématique, même en l'absence de lésions endoscopiques. En effet, en cas d'atrophie villositaire partielle, l'aspect endoscopique peut être normal.

La bonne orientation du prélèvement biopsique permet de limiter les erreurs d'interprétation et facilite la mise en évidence des signes histologiques de la maladie coeliaque (figure 14). Le prélèvement doit idéalement être effectué de façon perpendiculaire à la muqueuse.

La fixation doit être immédiate, au maximum de 12 à 24 heures après le prélèvement. Le fixateur doit permettre la conservation des caractéristiques cytologiques et des structures antigéniques. La possibilité d'utiliser des techniques moléculaires sur coupes tissulaires, fixées et incluses en paraffine, rend indispensable l'utilisation du formol en solution aqueuse à 10% plutôt que le liquide de Bouin. La fixation par le liquide de Bouin autorise une bonne étude cytologique mais ne permet pas d'accéder aux techniques de biologie moléculaire car l'ADN est dégradé.

La congélation d'un ou plusieurs fragments est recommandée. Elle permet différents types d'études complémentaires : études immunohistochimiques et techniques de biologie moléculaire [58].

Les coupes sont effectuées sur plusieurs niveaux (3 minimum), permettant généralement d'obtenir une image interprétable. Il faut aussi bien s'assurer que l'analyse a porté sur plusieurs biopsies intestinales et plusieurs lames par biopsie afin d'éviter les faux positifs. Des colorations sont systématiquement réalisées : hématoxyline éosine (évaluation morphologique), le Giemsa (recherche d'agents pathogènes), et le PAS (Periodic Acid Schiff : recherche d'agents pathogènes et quantification de la mucosécrétion).

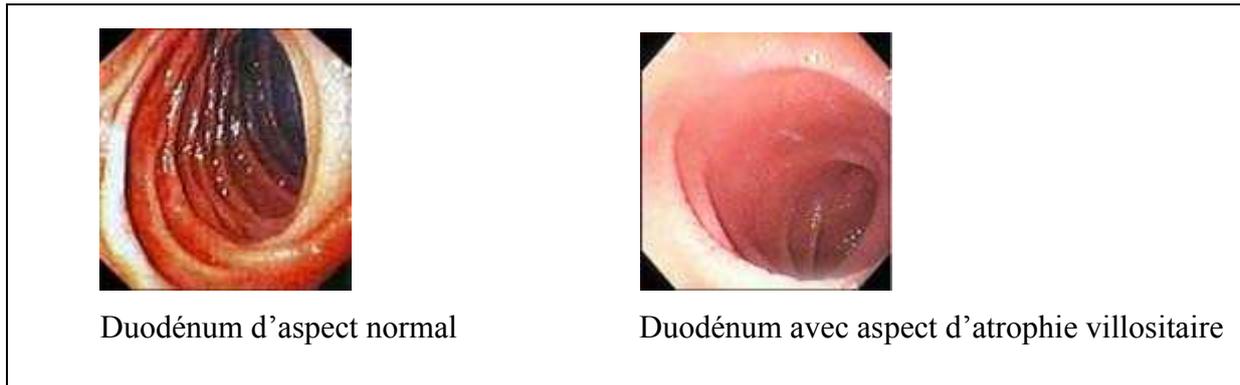


Figure 14: Endoscopies duodénales [77]

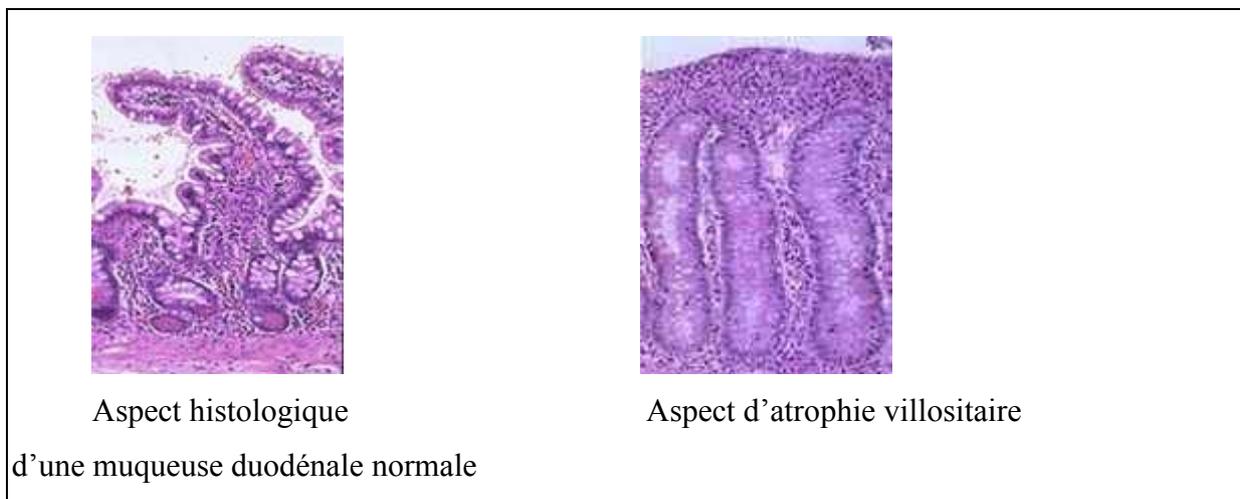


Figure 15 : Biopsies duodénales : aspect histologique à faible grossissement [77]

5.3.3 Diagnostic histologique de maladie coeliaque

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de maladie coeliaque sur une biopsie intestinale associent une atrophie villositaire, une augmentation du nombre des LIE, une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion. L'association d'une atrophie villositaire à la présence d'anticorps sériques permet de poser le diagnostic avec quasi certitude.

5.3.3.1 Evaluation de l'atrophie villositaire

L'atrophie villositaire peut être plus ou moins étendue le long de l'intestin grêle. Elle semble toujours présente et plus marquée dans le duodénum que dans le jéjunum. Elle est donc le plus souvent accessible à une endoscopie oesogastroduodénale classique.

5.3.3.1.1 Classification de l'atrophie villositaire

La recherche d'une corrélation anatomopathologique entre histologie et signes clinicobiologiques a donné lieu, dans les années 1970, à la description des différents aspects histologiques d'atrophie villositaire. Cette description a abouti à la classification de Marche [44]. La quantification de l'atrophie villositaire est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C), le rapport entre les cryptes et les villosités (C/V), le nombre de cellules caliciformes et la description de l'aspect des entérocytes (aplatis ou non).

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

Tableau 5 : Classification de Marche [44]

5.3.3.1.2 Classification histologique de la maladie coeliaque

Les lésions muqueuses de l'intestin grêle proximal de la maladie coeliaque sont connues depuis longtemps (classification de Marche). Néanmoins, les études sur la parenté de malades coeliaques et sur la dermatite herpétiforme ont montré qu'il existait des formes moins sévères d'intolérance au gluten, cliniquement peu symptomatiques ou totalement latentes. A l'inverse, certaines formes sévères, résistantes d'emblée ou secondairement au régime sans gluten, comportent des lésions muqueuses intestinales particulières. Marsh [45] a ainsi proposé une classification en 5 stades des altérations histologiques de la muqueuse du grêle proximal, en ajoutant aux critères de Marche la notion d'infiltration anormale du chorion par les lymphocytes :

- Stade 0 : Lésions préinfiltratives.

La muqueuse est normale. Une charge orale en gluten peut entraîner une augmentation du nombre des LIE et l'évolution vers un stade 1. Certains patients avec une dermatite herpétiforme ont une muqueuse intestinale normale mais sécrètent des anticorps antigliadine.

- Stade 1 : Lésions infiltratives.

La seule anomalie est l'existence d'une lymphocytose intraépithéliale plus importante que la normale. Les cryptes sont histologiquement normales.

- Stade 2 : Lésions hyperplasiques.

Il s'agit d'un stade 1 associé à une hyperplasie majeure des cryptes et à un infiltrat inflammatoire polymorphe dans le chorion (plasmocytes, lymphocytes, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles). Il n'y a pas d'atrophie villositaire.

- Stade 3 : Lésions destructives.

Elle est caractérisée par l'association des trois anomalies histologiques majeures de la maladie coeliaque : infiltrat lympho-épithélial, hyperplasie des cryptes et atrophie villositaire. Le stade 3 de Marsh a été subdivisé en 3 grades en fonction de l'atrophie villositaire (IIIa : atrophie villositaire partielle, IIIb : atrophie villositaire subtotale, IIIc : atrophie villositaire totale).

- Stade 4 : Lésions hypoplasiques.

Ce stade peut être considéré comme la phase finale des lésions dans un très petit groupe de patients ne répondant pas au régime sans gluten ou développant une complication maligne. Il est caractérisé par une muqueuse plate avec une taille des cryptes et un nombre de LIE normal. L'atrophie villositaire est totale.

Les lésions de stades 1 et 2 ne peuvent être rattachées à l'intolérance au gluten que si elles sont observées dans la parenté de malades coeliaques ou au cours de la dermatite herpétiforme, et/ou en cas de positivité des anticorps.

Stades	0	I	II	III			IV
				IIIa	IIIb	IIIc	
LIE/100 cellules épithéliales	<40	>40	>40	>40			<40
Cryptes	N	N	Hypertrophie	Hypertrophie			N
Villosités	N	N	N	Atrophie partielle	Atrophie subtotale	Absentes	Absentes

Tableau 6 : Classification de Marsh (N : normales) [45]

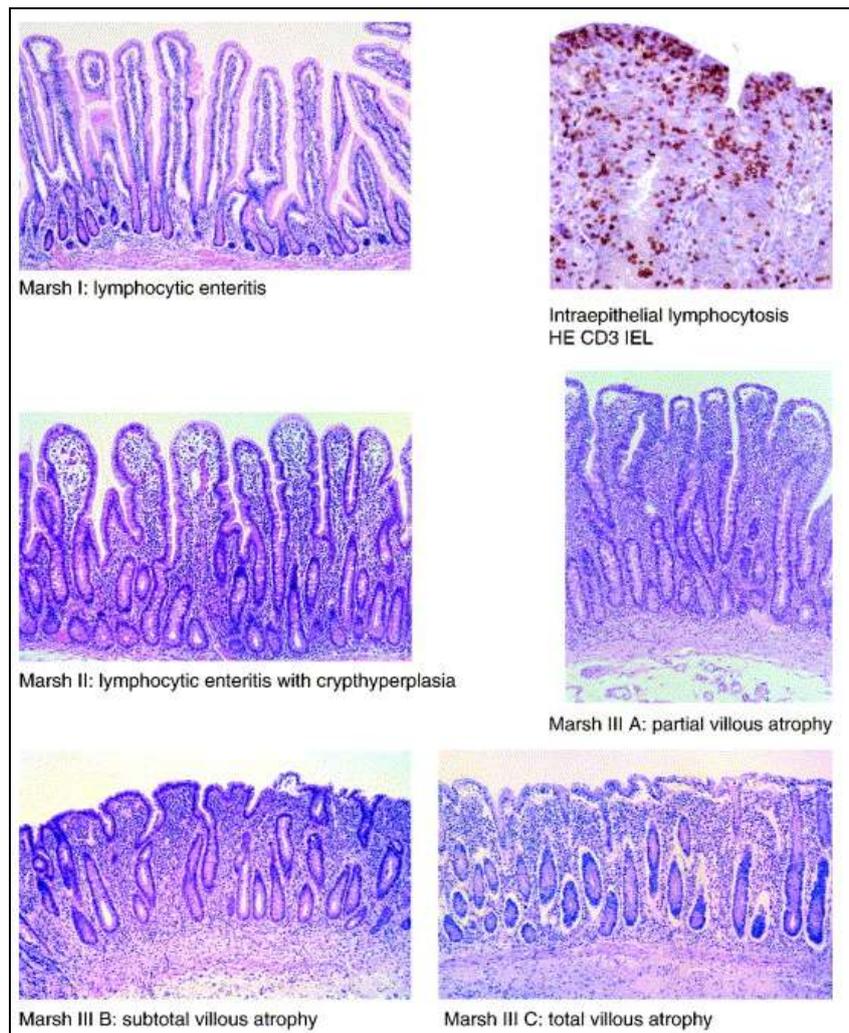


Figure 16 : Les différents stades des lésions histologiques dans la maladie coeliaque. [39]

5.3.3.1.3 Evaluation de l'atrophie villositaire en pratique : utilisation d'une classification simplifiée

La mesure exacte des hauteurs des villosités et le rapport C/V n'ont pas une grande valeur prédictive de l'évolution de la maladie, de l'importance du syndrome de malabsorption ou de l'étendue des lésions sur le grêle. Il est rare que les classifications de Marche et de Marsh soient appliquées tel qu'elles ont été décrites. Elles sont couramment utilisées sans que la mesure précise des villosités et du rapport C/V soit réalisée. En fait, les anatomopathologistes font depuis longtemps une description semi-quantitative où la muqueuse est qualifiée de normale ou non et, dans ce cas, ils décrivent une atrophie partielle, subtotale ou totale. C'est donc une classification simplifiée qui est largement répandue et semble suffisante au diagnostic de maladie coeliaque ou à l'évaluation de l'importance de l'atteinte villositaire. Les hauteurs des villosités et le rapport C/V sont en fait « intuitivement » mesurés par l'anatomopathologiste sans qu'il rapporte ces mesures dans ses conclusions. On sait maintenant que l'importance du syndrome de malabsorption est en fait bien plus liée à l'étendue des lésions du grêle qu'au rapport C/V [58].

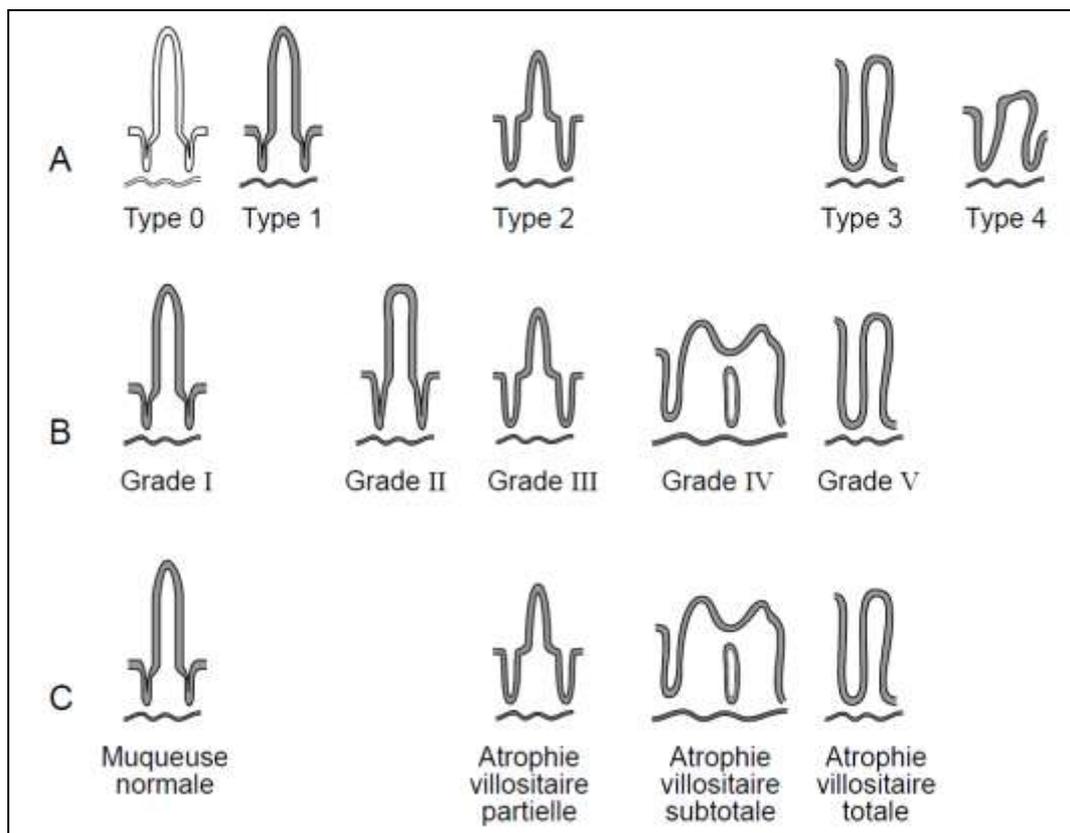


Figure 17 : Classifications des atrophies villositaires. [54]

A – Classification selon Marsh.

B – Classification selon Marche.

C – Classification simplifiée.

5.3.3.2 Autres critères histologiques

5.3.3.2.1 Augmentation du nombre des LIE et altération de l'épithélium de surface

Le deuxième critère histologique majeur dans la maladie coeliaque est l'augmentation constante du nombre des LIE variant de 40 à 150 pour 100 cellules épithéliales. L'intensité de l'infiltration est en relation avec les altérations de l'épithélium de surface. Les entérocytes sont cubiques voire aplatis, dédifférenciés, tassés les uns contre les autres. La surface des cellules épithéliales présente parfois une pseudo-stratification et une diminution des mucosécrétions évaluée par le PAS [58].

Lorsque l'interprétation des lésions est difficile (mauvaise orientation des biopsies, critères histologiques incomplets), le diagnostic peut être conforté par un examen immunohistochimique. Au cours de la maladie coeliaque, la population des LIE augmentés est de phénotype identique aux LIE normaux. Cependant, cette augmentation concerne, de façon quasi spécifique, la population de LIE exprimant le TCR $\gamma\delta$ (>20 pour 100 entérocytes, normale <10). Leur quantification peut donc être déterminante pour le diagnostic de maladie coeliaque. Les LIE CD4⁻ CD8⁻ sont aussi spécifiquement augmentés, représentant plus de 20% des LIE dans la maladie coeliaque (normale <5%). Les LIE expriment également HML1 (CD 103+), contiennent des granules cytotoxiques (granzyme B...) et expriment un récepteur « natural killer » (NK) particulier, le CD94 [58].

5.3.3.2.2 Hyperplasie des cryptes

Elle est principalement observée en association avec l'atrophie villositaire. Elle contribue à l'altération du rapport C/V. L'hyperplasie des cryptes peut être révélée par l'augmentation du nombre des mitoses. L'activité mitotique des cryptes se situe normalement au tiers inférieur des cryptes. Dans la maladie coeliaque, cette activité peut augmenter et continuer à la surface des cryptes.

5.3.3.2.3 Infiltration du chorion

Une augmentation de la densité cellulaire du chorion est souvent observée au cours de la maladie coeliaque. L'infiltration du chorion comporte essentiellement des plasmocytes situés préférentiellement à la partie supérieure de la muqueuse, des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles et des macrophages. Des polynucléaires neutrophiles peuvent être observés.

5.3.4 Maladie coeliaque sous régime sans gluten

Le régime sans gluten bien suivi entraîne habituellement une amélioration clinique rapide en quelques jours à quelques semaines. Les lésions histologiques régressent le plus souvent en quelques mois à quelques années, plus rapidement et complètement chez l'enfant que chez l'adulte. Les lésions épithéliales (dédifférenciation, pseudo-stratification) disparaissent les premières en quelques jours. L'infiltration du chorion et le nombre des LIE diminuent ensuite. Le nombre des LIE diminue tout en restant en moyenne supérieur à la normale (20 à 35% des cellules épithéliales). La repousse villositaire est plus longue et peut être incomplète avec la persistance d'une atrophie villositaire partielle modérée.

Le nombre de LIE exprimant le $\text{TCR}\alpha\beta$ est inversement proportionnel à la repousse villositaire. Mais les LIE exprimant le $\text{TCR}\gamma\delta$ restent plus élevés que la normale. Cette augmentation serait indépendante de l'activité de la maladie coeliaque et de l'ingestion de gluten [58].

Lorsque les lésions régressent plus lentement, il faut suspecter des écarts de régime. Les arguments en faveur du bon suivi du régime sans gluten sont, outre l'enquête diététique, la disparition des anticorps après 6 à 12 mois de régime, le retour à une architecture villositaire normale et la diminution des LIE (<35% des cellules épithéliales), essentiellement ceux exprimant le $\text{TCR}\alpha\beta$ [58].

5.3.5 Notion de tolérance

Chez l'enfant et l'adolescent, après une période plus ou moins longue de régime sans gluten, la reprise d'une alimentation normale n'implique pas toujours une rechute clinique. Cette évolution clinique satisfaisante, ou tolérance clinique, n'est cependant pas corrélée à l'évolution des lésions histologiques. En effet, chez seulement 6 à 10% des malades qui tolèrent cliniquement le gluten, la maladie coeliaque semble évoluer vers une tolérance histologique et immunitaire : la hauteur villositaire est normale, les LIE, en particulier CD8^+ , $\text{TCR}\alpha\beta$ se normalisent. Le nombre des LIE reste élevé par rapport au duodénum du sujet normal, mais comparable aux malades sous régime sans gluten (10 à 20% des cellules épithéliales) [58].

5.4 Diagnostic différentiel

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

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

Tableau 7 : Autres causes d'atrophie villositaire [49]

(* : peuvent être associées à la maladie coeliaque)

5.5 Stratégie de diagnostic

Pour éviter le retard dans le diagnostic de la maladie coeliaque, il est nécessaire d'adopter une stratégie de recherche de la maladie. Les figures 14 et 15 schématisent l'approche diagnostique chez un patient présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une maladie coeliaque, ou chez un patient dit à « risque » (apparenté au premier degré, diabète de type 1,...).

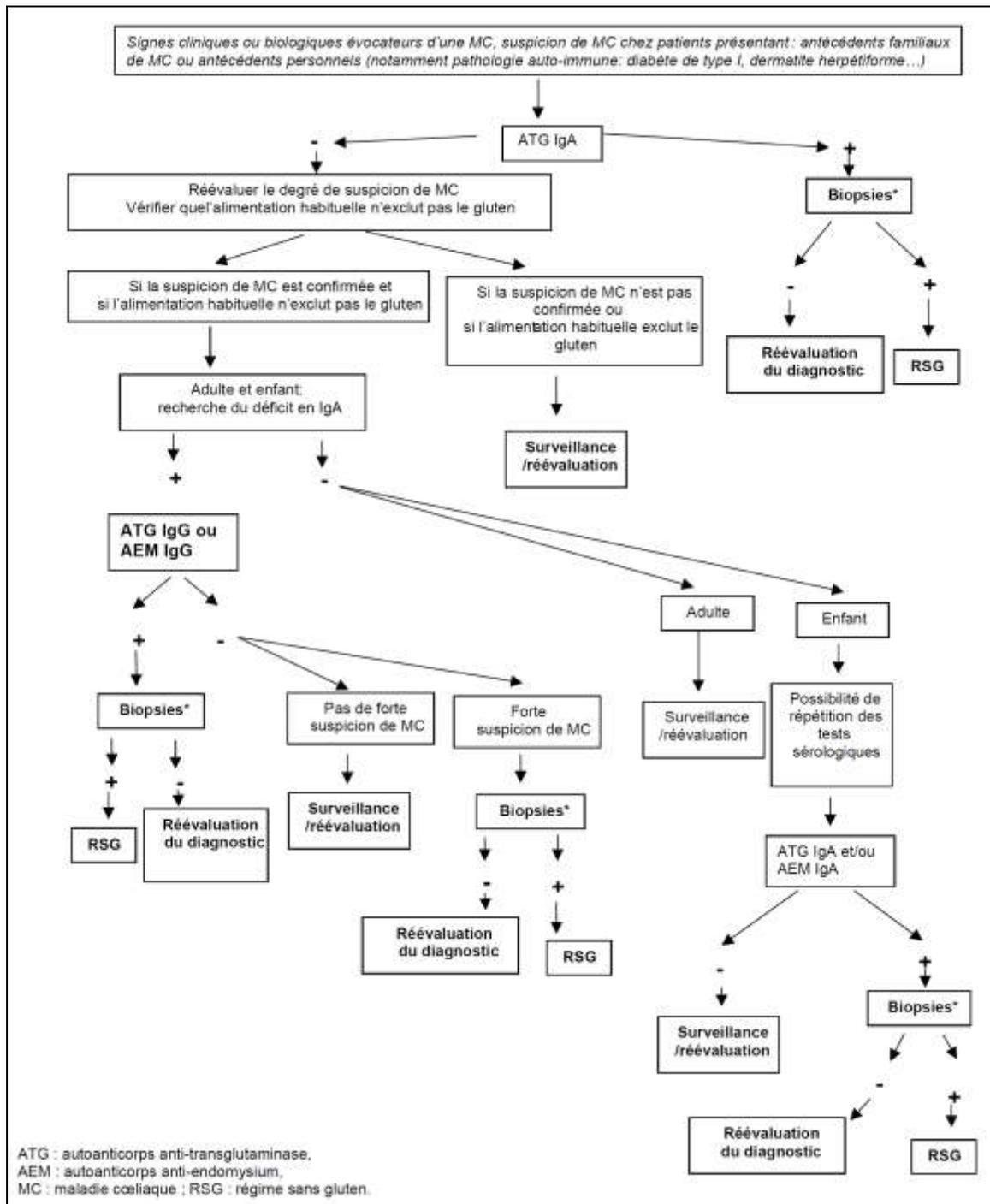


Figure 18 : Stratégie diagnostique chez les patients non déficients en IgA ou dont le déficit en IgA est inconnu au départ [30].

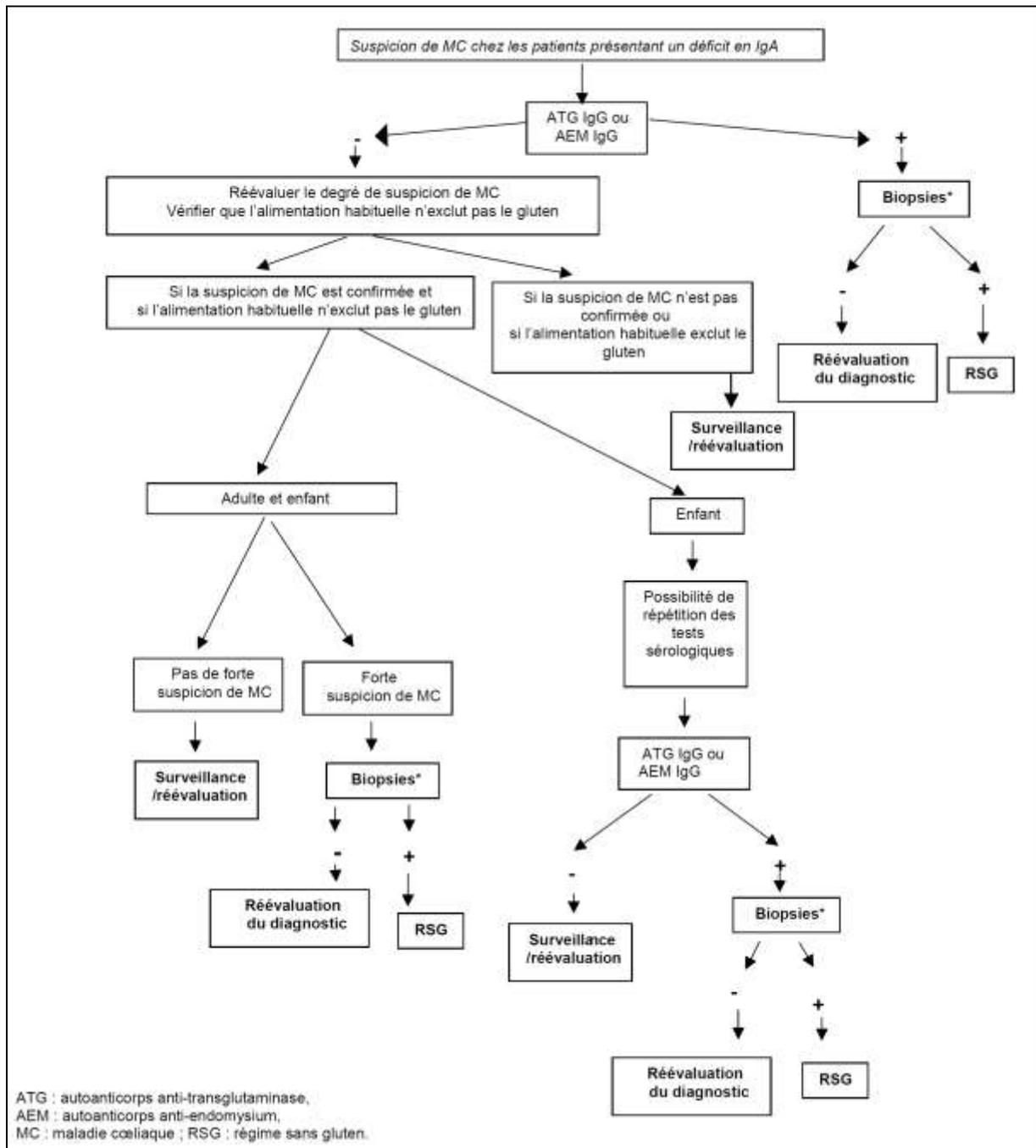


Figure 19 : Stratégie diagnostique chez les patients, dont le déficit en IgA est connu au départ [30].

5.6 Faut-il dépister la maladie coeliaque ?

L'émergence d'un nombre très important de cas de maladie coeliaque asymptomatiques ou peu symptomatiques pose actuellement la question du dépistage et du bénéfice attendu. Certains prônent un dépistage à grande échelle en s'appuyant sur les recommandations de l'OMS. Celles-ci préconisent le dépistage de masse d'une maladie si :

- la détection précoce de celle-ci est difficile à partir des signes cliniques caractéristiques.
- la maladie est fréquente et responsable d'une morbidité significative au sein de la population générale.
- les tests de dépistage sont sensibles et spécifiques.
- un traitement est disponible.
- l'absence de diagnostic précoce favorise la survenue de complications sévères et difficiles à traiter.

La maladie coeliaque pourrait en effet rentrer dans ce cadre et certains experts sont ouvertement favorables à la généralisation de ce dépistage [21].

Le dépistage des formes peu symptomatiques ou silencieuses pourrait être justifié par la disparition des symptômes mineurs ou atypiques, et la prévention des complications à long terme, par le régime sans gluten. Plusieurs études ont montré que le régime sans gluten permettait de réduire l'incidence des complications malignes et carentielles [51]. Le risque de lymphome de haut grade avait été initialement estimé à 80 fois celui d'une population témoin pour les sujets ne suivant pas le régime sans gluten [43]. Cependant, des études plus récentes ont réévalué le risque d'ostéoporose et de malignité : ces études montrent que le risque est plus faible que celui attendu [43]. Ceci est probablement lié est à la différence des sujets participant aux études. Les études récentes incluent des personnes asymptomatiques ce qui n'était pas le cas dans les études précédentes. De plus, dans une étude comportant plus de 1000 malades sur 30 ans, les cas de lymphomes invasifs (1%) ont été observés uniquement chez des sujets symptomatiques au moment du diagnostic et jamais chez les malades asymptomatiques diagnostiqués lors d'un dépistage. Cependant, la majorité des séries décrivant des lymphomes associés aux entéropathies rapporte que seule la moitié des cas survient sur une maladie coeliaque préalablement diagnostiquée [43]. Le bénéfice d'un dépistage pour prévenir ces cas de lymphomes compliquant une maladie coeliaque

asymptomatique n'est donc pas connu. Mais le risque de lymphome associé à la maladie coeliaque semble si faible qu'il ne peut à lui seul justifier un dépistage de masse.

La recherche d'une maladie coeliaque peut aussi être envisagée si un bénéfice thérapeutique est attendu. Le risque de déminéralisation osseuse est important au cours de la maladie coeliaque, que la maladie soit symptomatique ou non. Le régime sans gluten permet une régression partielle de la déminéralisation osseuse et constitue un argument pour justifier et motiver un régime contraignant chez des sujets asymptomatiques. Inversement, la recherche systématique d'une maladie coeliaque méconnue serait à envisager chez les malades atteints d'ostéoporose inexplicée, puisqu'une maladie coeliaque silencieuse a été diagnostiquée comme la cause de déminéralisation osseuse dans 5% des cas. Cependant, 2 études récentes minimisent le risque de fracture osseuse chez les malades coeliaques [43]. En l'état actuel des connaissances, le risque de fracture ne justifie pas non plus un dépistage systématique à grande échelle de la maladie coeliaque.

Il semble difficile de réaliser un dépistage et de préconiser un régime sans gluten aux sujets asymptomatiques. En effet, l'observance du régime sans gluten est mauvais : il n'est suivi que chez 30 à 50% des malades. La seule possibilité d'apprécier le bénéfice d'un dépistage et d'un traitement serait d'évaluer sur une durée très prolongée le devenir de 2 groupes (régime sans gluten et régime normal) de maladie coeliaque asymptomatiques diagnostiqués par dépistage. Cette étude semble difficile, voire impossible à mettre en place. Pour tenter d'obtenir une réponse à cette question, une étude a été réalisée sur le devenir à l'âge adulte de malades coeliaques diagnostiqués dans l'enfance qui avaient repris un régime normal sans réapparition des symptômes[28]. Après 18 ans en moyenne d'un régime normal, aucun cas de lymphome ou de maladie auto-immune n'a été observé à l'âge adulte dans cette série de 30 malades. Cependant, 70% avaient une atrophie villositaire persistante associée à des carences biologiques, et une déminéralisation osseuse sévère dans plus de 50% des cas.

L'incertitude entourant encore le bénéfice du régime sans gluten dans les formes asymptomatiques ou latentes de maladie coeliaque fait qu'un dépistage à grande échelle n'est actuellement pas recommandé [43]. Il paraît en revanche plus opportun de préconiser un diagnostic ciblé dans les groupes de malades à haut risque (apparentés au premier degré, maladies auto-immunes...) ou avec des symptômes évocateurs notamment lorsqu'un bénéfice thérapeutique est attendu.

6 Prise en charge initiale et suivi du patient coeliaque

6.1 Les différentes étapes de la prise en charge

La prise en charge initiale de la maladie coeliaque comprend :

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

Il est recommandé de proposer la première visite avec le gastroentérologue 2 à 3 mois après l'instauration du régime sans gluten, et le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement 1 an après l'instauration du régime. En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, absence de signes biologiques de malabsorption, et absence d'atrophie villositaire), un contrôle annuel sérologique et biologique sans endoscopie peut être proposé pendant 5 ans. Les contrôles pourront ensuite être plus espacés. En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et d'atrophie), une enquête alimentaire approfondie à la recherche d'une mauvaise observance du régime sera réalisée. En effet, celle-ci est la cause la plus fréquente de non réponse au traitement. Une fois la mauvaise observance du régime écartée, il faut réaliser un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'atrophie villositaire, de maladies associées ou d'éventuelles complications malignes [49].

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

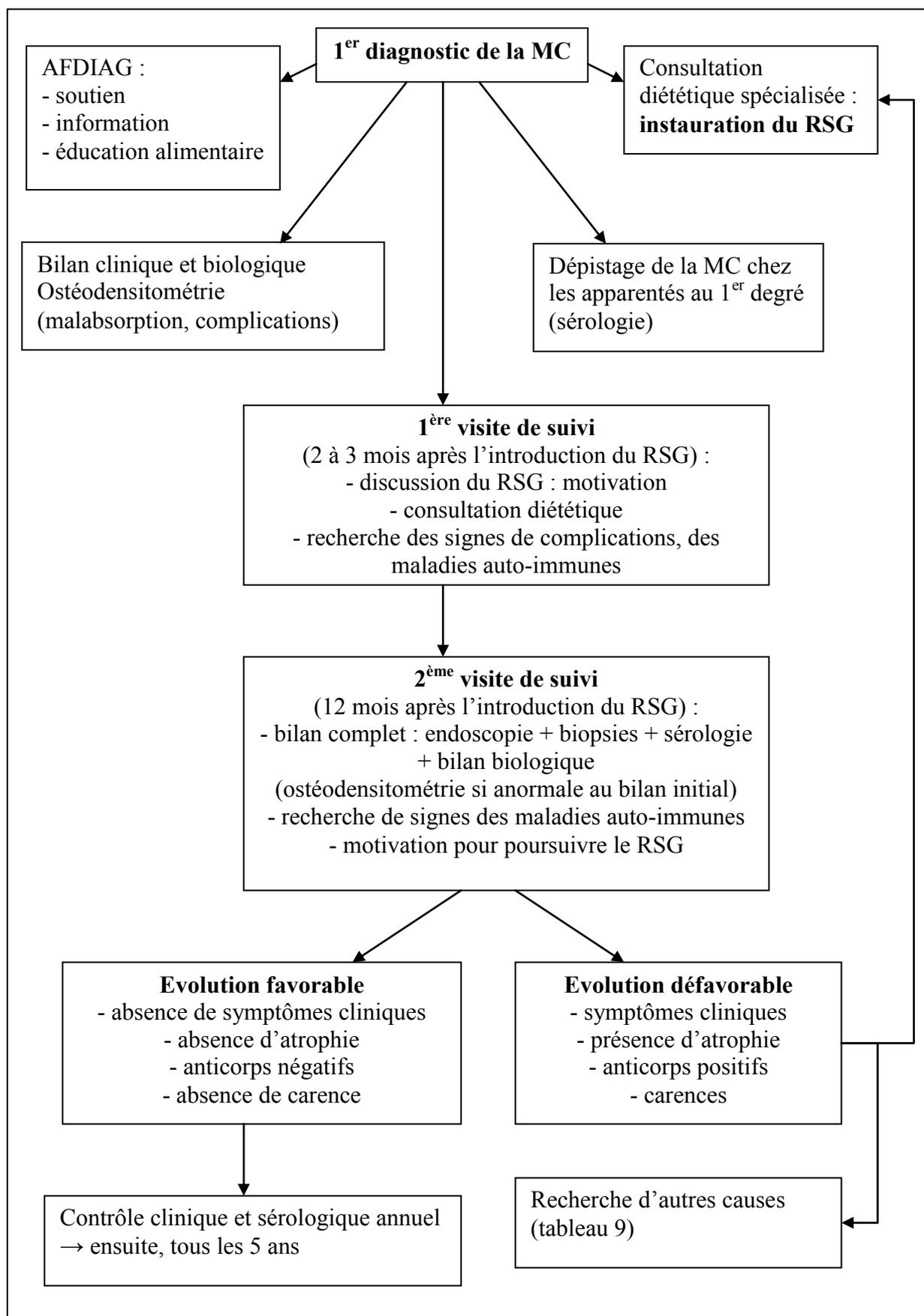


Figure 20 : *Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients coeliaques [49].*

(MC : maladie coeliaque, RSG : régime sans gluten, AFDIAG : Association Française Des Intolérants Au Gluten)

6.2 Bilan clinique et biologique complet

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

Il comprend :

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

6.3 Instauration du traitement

Le but global du traitement dans la maladie coeliaque est de soulager les symptômes, d'obtenir une régression des lésions muqueuses intestinales, de corriger les anomalies biologiques, et de prévenir le risque des complications néoplasiques à long terme notamment celui de lymphome intestinal [5].

6.3.1 Régime sans gluten

Le traitement actuel de la maladie coeliaque repose sur un régime sans gluten à vie. Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, la normalisation histologique et de prévenir les complications. La non-observance du régime sans gluten s'accompagne en revanche d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients coeliaques par augmentation du risque des complications [9].

Le régime sans gluten consiste à supprimer de l'alimentation tous les ingrédients contenant l'une des céréales toxiques : le blé, le seigle et l'orge. Ces céréales seront substituées par d'autres céréales comme le riz ou le maïs. Il est admis que l'avoine n'est pas toxique pour 95% des patients coeliaques. Mais il existe néanmoins un petit sous groupe de patients pour lesquels l'avoine peut être nocive. Par sécurité, il semble donc raisonnable de conseiller aux malades d'éliminer l'avoine de leur alimentation.

Le régime sans gluten signifie une élimination complète du gluten de l'alimentation car même des traces peuvent être toxiques. La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie. Elle varie sûrement d'un patient à l'autre. Mais elle est certainement très basse, correspondant aux milligrammes de gluten (10 à 100 mg) par jour, qui pourraient être consommés sans danger [31].

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

L'information et l'éducation des malades et de leur famille sont indispensables. Il est important d'expliquer au patient l'importance de l'adhésion parfaite au régime sans gluten, même en l'absence de symptômes, et les risques encourus en cas de mauvaise observance du régime. Le patient est dirigé vers une consultation diététique spécialisée. Un diététicien spécialisé dans la maladie coeliaque évalue le statut et les habitudes alimentaires du patient. Il explique les principes et les aspects pratiques du régime sans gluten tout en essayant d'adapter ce régime au style de vie du patient. Il est important de prendre en compte l'impact psychologique et émotionnel que le diagnostic de la maladie et l'imposition d'un régime sans gluten à vie peuvent avoir. Le but des premières consultations n'est pas seulement d'informer et d'éduquer le patient, mais également de le rassurer et de le convaincre qu'il est possible de mener une vie active professionnelle et sociale quasiment normale tout en suivant le régime sans gluten. La consultation diététique a lieu au début du traitement, puis 2 à 3 mois après l'instauration du régime sans gluten, pour vérifier la bonne observance du régime et discuter des difficultés rencontrées par le patient. La consultation suivante a lieu à l'occasion du

premier bilan de suivi, 1 an après le diagnostic. Puis, la fréquence de ces consultations dépendra de la réponse clinique et biologique au traitement. Elle sera évidemment plus fréquente dans les cas de non réponse au traitement et chez les patients éprouvant des difficultés à suivre le régime sans gluten.

6.3.1.1 Définition d'un produit sans gluten

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

- d'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique (riz, soja, maïs, sarrasin, millet),
- d'une céréale potentiellement toxique, mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec, soit 10mg de gliadine pour 100g de poids sec,
- d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec [47].

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

6.3.1.2 Conduite du régime sans gluten : questions des patients

6.3.1.2.1 Quels végétaux contiennent du gluten ?

Seuls le blé (froment, kamut, triticale, épeautre...), le seigle et l'orge ont une toxicité démontrée au cours de la maladie cœliaque et doivent être exclus du régime sans gluten. L'avoine n'est pas toxique pour 95% des patients, mais par sécurité il est conseillé aux malades d'éliminer l'avoine de leur alimentation. Toutes ces céréales appartiennent à une même famille de végétaux, les graminées.

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

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

La toxicité de l'avoine avait été évoquée en même temps que celles du blé, de l'orge et du seigle, par le pédiatre Hollandais Dicke, dans les années 1950. Elle n'a été remise en cause que depuis 1995, mais il semble actuellement prouvé que l'avoine ne soit à l'origine d'aucune réaction intestinale. Ceci est d'ailleurs en accord avec le fait que l'avoine soit génétiquement plus proche du maïs et du riz que du blé. Toutefois, du fait des rotations de cultures (cultures en alternance, dans les mêmes champs de blé et d'avoine), de l'utilisation de matériels de récolte et de stockage, il est impossible de garantir l'absence de contamination de l'avoine par le blé, même si elle est probablement minime. Par ailleurs, selon certaines études, les prolamines de l'avoine (avénines) pourraient anormalement activer certaines cellules immunitaires présentes dans la muqueuse intestinale chez le patient cœliaque. Ceci conduit la plupart des associations à continuer d'exclure l'avoine du régime sans gluten [77].

Le maïs et le riz appartiennent à la famille des poacées, mais ne présentent aucune toxicité chez le cœliaque. Leur absence de toxicité est démontrée. Leurs produits dérivés (farines...) constituent d'excellentes solutions de substitution du blé. Le millet et le sorgho sont des graminées, mais suffisamment proches génétiquement du maïs pour dire qu'ils sont probablement sans danger pour le cœliaque. Des études complémentaires sont cependant souhaitables. Un risque théorique de contamination de ces céréales par le blé existe également. Ceci conduit la plupart des associations à ne pas se prononcer, et à autoriser sous réserve leur utilisation dans le régime sans gluten.

Certaines associations, en particulier la *Celiac Sprue Association* américaine évoquent une toxicité de la quinoa, du sarrasin (ou blé noir) et de l'amarante, qui ne sont pourtant pas des graminées [77]. Ces végétaux sont déconseillés au nom du principe de précaution. Les arguments invoqués sont le rapport de nombreuses autres intolérances chez le cœliaque, et le manque d'études à propos de ces végétaux. Le problème est que le régime sans gluten est déjà extrêmement restrictif, et les interdictions de la quinoa et du sarrasin, qui peuvent constituer d'excellents substituts de farine de blé, doivent être motivées. La quinoa, le sarrasin et l'amarante appartiennent aux dicotylédones et donc à des familles de végétaux génétiquement très éloignées de celle du blé. Les réactions d'intolérance décrites avec ces végétaux sont sûrement réelles et nombreuses, mais sans rapport avec la maladie cœliaque elle-même. Toute

protéine, végétale ou animale peut être en effet à l'origine de manifestations allergiques (intolérance aux protéines du lait de vache, allergie aux arachides...). Il semble donc abusif d'interdire à l'ensemble des cœliaques certains aliments sous prétexte que ceux-ci peuvent être à l'origine de manifestations d'intolérance chez certains d'entre eux, suivant des mécanismes physiopathologiques sans rapport avec la maladie cœliaque.

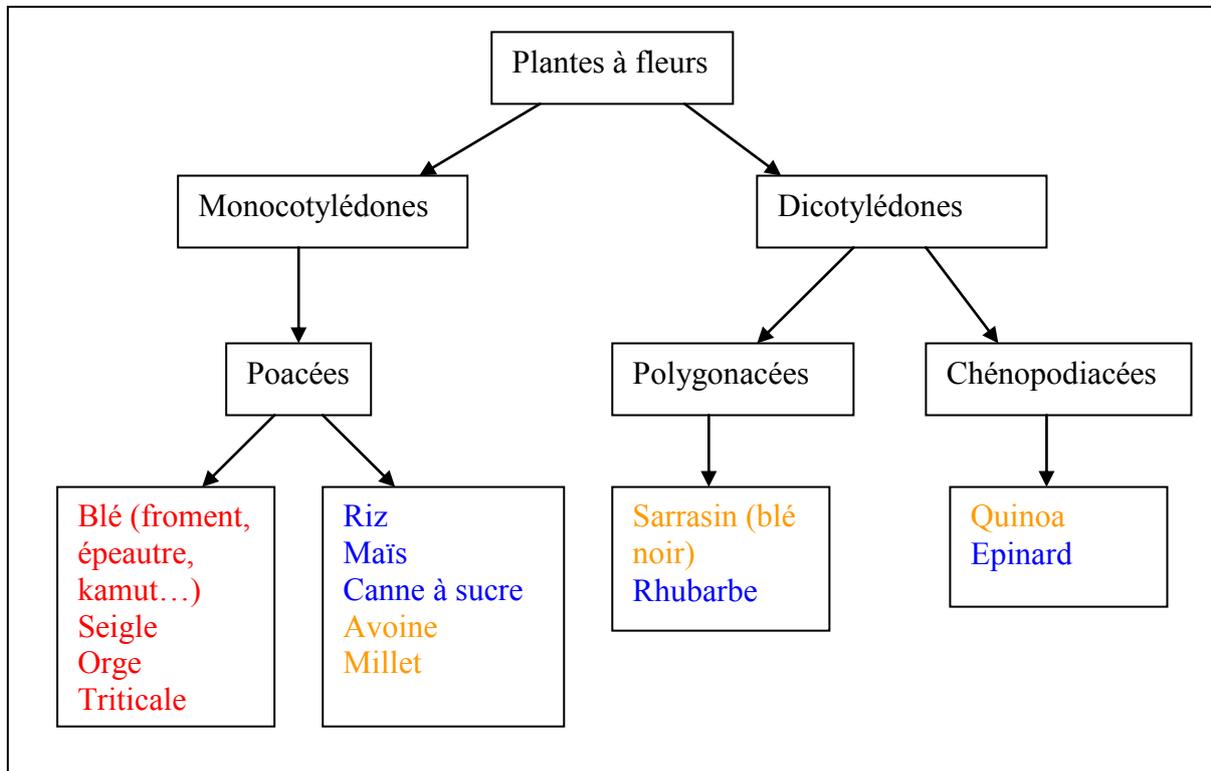


Figure 21 : *Éléments de taxonomie de quelques plantes utilisées dans l'alimentation humaine [77]*

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

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

En bleu : les plantes autorisées par tous.

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

Tableau 8 : Contenu en gluten de différents grains [77]

6.3.1.2.2 Quels sont les aliments autorisés et interdits ?

La présence de gluten paraît évidente dans les aliments de base comme le pain, les pâtes, les biscottes, les semoules, les biscuits, les pâtisseries...

De nombreux produits issus de l'industrie agroalimentaire peuvent aussi contenir du gluten : des composants sont parfois ajoutés à ces produits pour des raisons de texture ou de stabilité.

D'autres sources de gluten sont peu connues ou insolites : bière ou panachés, hosties, chewing-gum, excipients de médicaments...

Au cours de la première consultation diététique, une liste, non exhaustive, des aliments autorisés et interdits chez les patients coeliaques, est remise au patient (Annexe 3).

6.3.1.2.3 Comment lire les étiquettes ?

Les produits dérivés du blé, de l'orge et du seigle contenant des protéines entières issues de ces céréales sont toxiques chez le cœliaque : farines, gruau, son...

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

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

6.3.1.2.3.1 Les produits dérivés non protéiques : les amidons et les dextrines

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

Les dextrines sont des amidons partiellement hydrolysés. Tous les amidons, y compris celui du blé, peuvent être utilisés. Il existe donc un risque théorique de contamination des dextrines par le gluten ou des fragments peptidiques du gluten. Ceci conduit certains à exclure les dextrines du régime sans gluten.

Les maltodextrines sont obtenues suivant le même processus de fabrication.

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

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

Le malt et les arômes et extraits de malt

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

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

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

Les protéines végétales et plantes partiellement hydrolysées

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

Additifs exclus du régime sans gluten	Remarques
Amidon de blé, amidon d'origine non précisée, amidon modifié ou amidon alimentaire modifié, matières amylacées	
Acides aminés végétaux Protéines végétales hydrolysées Protéines de plantes hydrolysées	Autorisés lorsque leur composition exacte est connue, et que ces additifs sont fabriqués à partir de maïs ou de soja
Gélifiants d'origine non précisée	

Additifs parfois exclus du régime sans gluten	Remarques
Arômes et extraits de malt d'orge ou d'origine non précisée	Déconseillés par les associations américaines. Autorisés par l'AFDIAG.
Dextrines	Obtenues par hydrolyse partielle des amidons. Autorisées par l'AFDIAG.
Mono- et diglycérides	Des dérivés du blé peuvent intervenir au cours de leurs processus de fabrication. Autorisés par l'AFDIAG et les associations américaines (faibles risques de contamination).

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

Tableau 9 : Liste des additifs alimentaires interdits ou pouvant poser problème [77]

6.3.1.2.4 Y a t-il du gluten dans les alcools ?

Plusieurs questions sont discutées : les alcools de grains contiennent-ils du gluten ? Quelle est la résistance du gluten aux différents processus de distillation ? Les autres alcools peuvent-ils contenir du gluten ?

Les différentes associations considèrent qu'il n'existe pas de réponse formelle à ces questions.

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

En conséquence, la bière est exclue du régime sans gluten par toutes les associations de patients.

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

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

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

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

6.3.1.2.5 Qu'est ce que la contamination croisée ?

Dans la cuisine, une attention particulière doit être apportée afin ne pas contaminer les aliments sans gluten. La contamination peut survenir lorsque des produits sans gluten sont préparés dans une vaisselle non lavée qui a été mise en contact avec des aliments contenant du gluten. Attention également aux échanges d'ustensiles avec des personnes qui ne suivent pas la diète sans gluten (grille pain, four...).

Il arrive malheureusement que des céréales qui ne contiennent pas de gluten soient contaminées au cours du processus de production, de transformation ou d'emballage. À cet égard, les produits étiquetés sans gluten offrent une sécurité supplémentaire.

6.3.1.2.6 Régime sans gluten et médicaments

Du gluten peut être présent, probablement en très petites quantités dans les excipients d'un certain nombre de médicaments.

Les médicaments pouvant poser problème sont ceux qui contiennent d'une façon ou d'une autre soit du gluten de blé ou un de ses dérivés, soit de l'amidon de blé ou un de ses dérivés, soit un amidon d'origine non précisée (qui peut être de l'amidon de blé).

De nombreux médicaments pourraient être contre-indiqués ou déconseillés au cours du régime sans gluten car ils contiennent de l'amidon de blé, de l'huile de germe de blé, du gluten, du son de blé, du blé ou de la farine de blé, du son d'orge, de l'amylase végétale.

L'alpha-amylase peut être extraite de l'orge. Les spécialités pharmaceutiques qui en contiennent présentent donc un risque potentiel (Maxilase ®, Mégamylase ®).

La liste des spécialités françaises actuellement commercialisées présentant un excipient soit contenant du gluten, soit suspect (par exemple amidon ou dérivé d'origine non précisée) est longue. L'AFDIAG met à disposition de ses adhérents un guide des médicaments autorisés et interdits, qui résulte d'un interrogatoire systématique des laboratoires pharmaceutiques.

Il faut bien évaluer le rapport bénéfice/risque de quelques milligrammes éventuels de gluten avant d'exclure un médicament. En effet, certaines spécialités sont les seules à contenir leur principe actif. Enfin, il ne semble pas exister d'études à propos d'éventuelles maladies cœliaques déséquilibrées par des médicaments contenant de l'amidon de blé ou un dérivé.

Le principe de précaution l'emportant, et la plupart des spécialités contenant de l'amidon de blé étant substituables, l'éviction de ces médicaments semble raisonnable.

6.3.1.2.7 Les aliments sans gluten sont-ils remboursés ?

Les aliments diététiques sans gluten sont partiellement pris en charge pour les patients atteints de maladie cœliaque. Il faut pour cela que la maladie soit documentée par une biopsie digestive, et que le médecin traitant ait envoyé une demande de prise en charge.

Il est également nécessaire que le médecin traitant prescrive une ordonnance de produits sans gluten (pain, pâtes, farine et biscuits sans gluten).

Cette prise en charge n'est pas un remboursement en totalité des produits sans gluten, mais une participation à leurs frais d'achat, dont la limite est fixée par arrêté ministériel.

6.3.1.2.7.1 Produits concernés

L'arrêté du 25 mars 2004 paru au Journal Officiel le 1er avril 2004 modifie le titre 1 de la liste des produits et prestations remboursables. Les modalités d'étiquetage sont définies par:

- Un code barre qui identifie le produit
- Un libellé qui désigne le produit et son grammage.
- Un tableau qui répertorie le remboursement par tranche de poids des familles de produits sans gluten.

Les produits pris en charge doivent être constitué d'un mélange d'ingrédients (un produit seul naturellement sans gluten ne peut pas être remboursé, il doit être mélangé à d'autres ingrédients pour composer un produit diététique), et apporter un plus par rapport au produit naturel.

Le fabricant doit obtenir un numéro d'agrément pour son produit. Il doit être vignetté avec un code barre. Les modes de distribution de ces produits sont diverses: par correspondance, par internet, en magasins diététique, en pharmacie, en grandes surfaces.

Il y a 4 catégories de produits pris en charge :

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

6.3.1.2.7.2 Modalités de remboursement

Seuls sont pris en charge les aliments sans gluten dont le taux de gliadine est conforme aux seuils définis dans le *Codex Alimentarius*, qui sont fabriqués et distribués par des sociétés conformes aux référentiels d'assurance qualité HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point).

Il faut une demande de prise en charge par le médecin pour le remboursement de produits sans gluten et un accord de la Caisse d'Assurance Maladie. Puis, la caisse envoie un imprimé CERFA N°10465*01 sur lequel il faut coller les vignettes des produits pour le remboursement. Certaines caisses demandent une attestation sur l'honneur justifiant l'achat des produits sans gluten.

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

6.3.1.2.7.3 Prise en charge et bases de remboursement

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

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

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

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

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

6.3.2 Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose

Le principe du traitement des complications osseuses chez les patients coeliaques est le régime sans gluten strict qui à lui seul permet d'obtenir une normalisation de la minéralisation osseuse en 1 à 2 ans après l'introduction du régime [49]. Plus tôt le régime sans gluten est instauré dans l'évolution du déficit osseux au cours de la maladie coeliaque, plus rapide et plus complète est la normalisation de la masse osseuse. Des apports adéquats en calcium (1500mg/j) doivent être assurés, et en cas d'apports insuffisants, une supplémentation en calcium doit être instaurée. Il faut aussi rechercher un éventuel déficit en vitamine D et le traiter. Dans certains cas de déminéralisation osseuse très sévère, il peut être nécessaire de réaliser un bilan phosphocalcique plus complexe et de discuter un traitement complémentaire par les biphosphonates. Dans tous les cas, l'importance capitale d'une adhésion stricte au régime sans gluten doit être soulignée.

6.3.3 Traitements complémentaires

Il est important de compenser les carences, surtout au début du régime sans gluten. En fonction des besoins, en plus du calcium et de la vitamine D, une supplémentation en fer, folates, vitamine B12 ou vitamines liposolubles (ADEK) peut être indiquée. De plus, au début du régime, il peut être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose car l'atrophie villositaire peut entraîner un déficit en lactase. En effet, l'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux en raison d'un déficit secondaire en lactase chez les malades coeliaques non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Toutefois, la tolérance de ces produits est rapidement améliorée par le régime sans gluten. Ce régime sans lactose peut être abandonné une fois la muqueuse duodénale restaurée.

Le régime sans gluten est pauvre en fibres, il est donc conseillé aux malades d'enrichir leur régime en riz complet, pommes de terre et légumes. Les patients devraient être également encouragés à consommer des aliments riches en fer et en folates, surtout si des carences sont présentes.

6.4 Mise en contact avec une association de soutien aux malades coeliaques

L'adhésion aux associations de malades est encouragée. En France, il s'agit de l'Association Française Des Intolérants Au Gluten (AFDIAG) dont la vocation est de soutenir, informer et défendre les malades coeliaques et les personnes atteintes d'une dermatite herpétiforme. L'AFDIAG aide les patients coeliaques à mieux connaître leur maladie et à suivre le régime sans gluten grâce à la mise à jour de la liste des produits autorisés et à la diffusion de recettes de cuisine sans gluten [76]. Elle offre aux patients un soutien psychologique, indispensable en particulier dans la phase initiale de la maladie lors de la mise en place du régime sans gluten. Elle est soutenue par le Groupe français d'Etudes et de Recherche sur la Maladie Coeliaque (GERMC) qui réunit les spécialistes de la maladie coeliaque en France.

6.5 Instauration d'un suivi régulier

6.5.1 Interprétation des résultats histologiques

Conformément aux critères diagnostiques, les lésions muqueuses devraient régresser en réponse au régime sans gluten. Les données scientifiques concernant le temps nécessaire à la régression de l'atrophie villositaire dans la maladie coeliaque sont limitées. On considère généralement que cette atrophie régresse en 6 à 12 mois, et donc le premier contrôle histologique s'effectue après 1 an de régime sans gluten [49]. Cependant, le temps nécessaire à la repousse villositaire peut être plus long, et peut notamment dépendre de l'intensité des lésions initiales. Il faut donc admettre que la guérison peut être parfois plus lente et prendre 12 à 24 mois ou plus.

6.5.2 Suivi des tests sérologiques

Le dosage des anticorps anti-gliadine n'est plus recommandé dans le diagnostic ni pour le suivi de la maladie coeliaque du fait de leur faible sensibilité et spécificité. Les anticorps IgA AEM et ATG ont une très bonne spécificité et sensibilité et leur présence corrèle bien avec le degré d'atrophie. Les taux des IgA AEM et ATG reviennent à la normale après 6 à 12 mois de régime sans gluten bien suivi [49]. La normalisation des AEM quand ils sont positifs avant le régime sans gluten est un indice fiable de bonne observance. La persistance d'anticorps circulants AEM ou ATG plaide fortement en faveur d'écarts au

régime sans gluten. Cependant, l'absence d'anticorps n'exclut pas l'existence d'écarts mineurs.

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

6.5.3 Suivi régulier

Au terme du premier bilan d'évaluation à 1 an, une bonne réponse thérapeutique peut être constatée en l'absence de symptômes et de carences, en l'absence d'anticorps sériques spécifiques de la maladie coeliaque, et surtout en l'absence d'atrophie villositaire à l'examen anatomopathologique des biopsies duodénales. Dans cette situation favorable, il est proposé au patient une visite annuelle de suivi, associée à chaque fois à un bilan biologique et sérologique. Chez les patients qui restent toujours asymptomatiques, cette visite annuelle peut être maintenue pendant les 5 premières années. Ensuite, sa fréquence peut être diminuée à une visite tous les 5 ans. La réapparition des symptômes impose toujours la réalisation d'un bilan complet : biologique, endoscopique et anatomopathologique.

6.6 Organisation d'un dépistage systématique chez les apparentés

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

6.7 Démarche devant une résistance au régime sans gluten

La résistance au régime sans gluten nécessite une analyse rigoureuse car elle doit faire redouter certaines complications graves de la maladie.

En l'absence d'une amélioration clinique, histologique ou biologique après 6 à 12 mois de régime sans gluten, les principales causes de la non-réponse au régime sans gluten doivent être envisagées. Il peut s'agir d'un diagnostic erroné, d'une mauvaise observance, de la présence de pathologies associées, et de l'apparition des complications graves de la maladie coeliaque (lymphome intestinal ou sprue réfractaire).

6.7.1 Diagnostic erroné

Chez un patient ne répondant pas au régime sans gluten, il faut toujours envisager la possibilité d'une erreur diagnostique. Il convient d'exclure les autres causes d'atrophie villositaire (tableau 7 : diagnostic différentiel, page 67).

6.7.2 Mauvaise observance

La mauvaise observance est probablement la cause la plus fréquente de la non-réponse au régime sans gluten. Elle est rapportée chez environ 50% des patients coeliaques adultes [71]. L'élément principal dans cette situation est de motiver le patient quant à l'importance du régime sans gluten et de l'adresser à une consultation diététique.

Il existe 3 moyens principaux pour vérifier l'observance :

- faire une enquête alimentaire approfondie par un diététicien expérimenté dans la maladie coeliaque et le régime sans gluten,
- mesurer les anticorps sériques spécifiques de la maladie coeliaque,
- réaliser un examen histologique des biopsies duodénales, qui constitue toujours la référence dans l'évaluation de l'observance.

En cas de non-réponse au régime sans gluten, il convient d'abord de réadresser le patient à la consultation diététique spécialisée pour évaluer à l'aide d'un questionnaire alimentaire détaillé et spécifique la vraie consommation de gluten et pour expliquer au patient comment adhérer au régime. La détermination du patient joue un rôle important. Les patients symptomatiques ont tendance à mieux suivre leur régime que les patients silencieux. Les adolescents suivent habituellement très mal leur régime. Il revient au médecin traitant et au gastroentérologue d'expliquer aux malades tous les enjeux de ce traitement et les risques qu'ils encourent en consommant du gluten.

6.7.3 Pathologies associées

En présence d'une diarrhée persistante sans atrophie, il convient de rechercher les anomalies qui peuvent être associées à la maladie coeliaque comme la colite inflammatoire, l'insuffisance pancréatique exocrine, le déficit secondaire en lactase, les troubles fonctionnels intestinaux...

6.7.4 Lymphome intestinal

La persistance ou l'aggravation des symptômes cliniques, l'amaigrissement, l'apparition de fièvre, de douleurs abdominales, de sueurs nocturnes ou d'un saignement digestif occulte devrait faire penser à une complication rare mais grave de la maladie coeliaque, le lymphome intestinal. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un lymphome de type T, dont le traitement n'est pas codifié et le pronostic sombre. Dans ce cas, il est urgent de faire un bilan d'imagerie complet pour rechercher des lésions lymphomateuses intestinales et obtenir du matériel pour l'examen anatomopathologique. Le patient doit être adressé le plus tôt possible à un centre spécialisé pour la prise en charge.

6.7.5 Sprue réfractaire

Le dernier diagnostic à envisager est celui d'une sprue réfractaire. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion posé après écart de toutes les autres causes de la non-réponse au régime sans gluten. La sprue réfractaire est définie comme un syndrome de malabsorption sévère avec atrophie villositaire, évocateur d'une maladie coeliaque mais résistant à un régime sans gluten strict depuis plus de 6 mois. Le diagnostic de la sprue réfractaire est relativement simple quand il s'agit d'une maladie coeliaque connue, avec un syndrome de malabsorption et une atrophie villositaire régressant auparavant sous régime sans gluten. Dans d'autres cas, il est important d'exclure toutes les autres causes de malabsorption et de confirmer le diagnostic de maladie coeliaque en utilisant notamment le génotypage dont le résultat est doté d'une très forte valeur prédictive négative. La sprue réfractaire nécessite une prise en charge spécialisée et donc tous les malades avec cette suspicion doivent être adressés au plus vite aux centres spécialisés.

Conclusion

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

La maladie coeliaque se traduit classiquement par un tableau de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle. Cependant, l'émergence de formes frustes de la maladie, silencieuses ou extradiigestives, rend son diagnostic difficile et parfois méconnu pendant plusieurs années, exposant le patient à d'éventuelles complications carencielles et/ou néoplasiques. Il est actuellement clairement établi que le diagnostic de maladie coeliaque doit être systématiquement évoqué, en plus des sujets symptomatique, chez les sujets présentant de façon inexplicée une carence en fer ou en folates, une ostéoporose, une infertilité, des manifestations neuropsychiques, ou une augmentation inexplicée des transaminases. La maladie doit être également recherchée dans les populations dites à risques, c'est-à-dire chez les patients atteints de diabète de type 1, de thyroïdopathie auto-immune, de cirrhose biliaire primitive, chez les sujets présentant un déficit en IgA, et chez les apparentés au premier degré des patients atteints de maladie coeliaque.

Si le diagnostic définitif est toujours posé par la mise en évidence des signes histologiques caractéristiques sur la biopsie duodénojunale, nous disposons aujourd'hui d'outils sérologiques performants permettant de cibler au mieux les indications de biopsies. L'amélioration clinique, histologique et la normalisation des tests sérologiques sous régime sans gluten, viendront confirmer le diagnostic.

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

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

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

Annexes

Annexe 1

Sensibilité des marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque d'après le rapport de la Haute Autorité de Santé en janvier 2007 [30]

Anticorps	Sensibilité en %			
	Adultes	Enfants âge moyen >2ans ou NR	Enfants âge ≤ 2ans	Enfants déficients en IgA
ARA (IgA)	50 à 90 (4 SC/n=416)	65 à 89 (2 SC/n=181)	35 (1 SC/n=14)	NR
AGA (IgA)	64 à 95 (6 SC/n=616)	74 à 95 (6 SC/n=722)	85 (1 SC/n=14)	NR
AGA (IgG)	73 à 100 (3 SC/n=279)	83 à 100 (6 SC/n=771)	NR	45 et 100 (2 SC/n=191)
AEM OS (IgA)	74 à 100 (4 SC/n=603)	75 à 98 (4 SC/n=442)	NR	NR
AEM OS (IgG)	NR	NR	NR	NR
AEM CH (IgA)	75 à 96 (5 SC/n=694)	95 à 100 (2 SC/ n=247)	88 (1 SC/n=21)	NR
AEM CH (IgG)	NR	NR	NR	NR
ATG C (IgA)	66 à 100 (6 SC/n=856)	89 à 96 (3 SC/n=290)	NR	NR
ATG C (IgG)	44 (1 SC/n=92)	NR	NR	NR
ATG RH (IgA)	100 (1 SC/n=217)	90 à 96 (4 SC/n=474)	94	NR
ATG RH (IgG)	NR	NR	NR	99 et 100 (2 SC/n=277)

NR : non renseigné ; n : nombre total de patients ; SC : série de cas ; ARA : anticorps antiréticuline ; AGA : anticorps anti-gliadine ; AEM OS : anticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe ; AEM CH : anticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain ; ATG C : anticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase de cobaye ; ATG RH : anticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase humaine recombinante.

Annexe 2

Spécificité des marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque d'après le rapport de la Haute Autorité de Santé en janvier 2007 [30]

Anticorps	Spécificité en %			
	Adultes	Enfants âge moyen >2ans ou NR	Enfants âge ≤ 2ans	Enfants déficients en IgA
ARA (IgA)	93 à 100 (4 SC/n=416)	100 (2 SC/n=195)	NR	NR
AGA (IgA)	65 à 89 (6 SC/n=616)	83 à 94 (6 SC/n=722)	NR	NR
AGA (IgG)	70 à 78 (3 SC/n=279)	65 à 98 (6 SC/n=771)	NR	80 et 81 (2 SC/n=191)
AEM OS (IgA)	97 à 100 (4 SC/n=603)	89 à 98 (4 SC/n=442)	NR	NR
AEM OS (IgG)	NR	NR	NR	NR
AEM CH (IgA)	98 à 100 (5 SC/n=694)	77 et 100 (2 SC/ n=247)	100 (1 SC/n=21)	NR
AEM CH (IgG)	NR	NR	NR	NR
ATG C (IgA)	92 à 98 (6 SC/n=856)	92 à 100 (3 SC/n=290)	NR	NR
ATG C (IgG)	88 (1 SC/n=92)	NR	NR	NR
ATG RH (IgA)	100 (1 SC/n=217)	98 à 100 (4 SC/n=474)	100 (1 SC/n=21)	NR
ATG RH (IgG)	NR	NR	NR	61 et 99 (2 SC/n=277)

NR : non renseigné ; n : nombre total de patients ; SC : série de cas ; ARA : anticorps antiréticuline ; AGA : anticorps anti-gliadine ; AEM OS : anticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe ; AEM CH : anticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain ; ATG C : anticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase de cobaye ; ATG RH : anticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase humaine recombinante.

Annexe 3

Exemple de régime sans gluten proposé à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Diététicienne D. Rault) [77]

Les aliments marqués par un * dans la liste qui suit ne sont autorisés qu'après un contrôle détaillé de leur étiquetage.

Aliments	Autorisés	Interdits
Lait et produit laitiers	Lait de vache : sous toutes ses formes Lait de chèvre et de brebis. Lait de soja Yaourt, suisse et fromage blanc : nature Desserts lactés " maison " à base de riz ou de tapioca Fromages pâte cuite ou pressée.	Laits parfumés * Yaourt aromatisé et aux fruits * Produits laitiers allégés * Desserts lactés frais * Desserts lactés à base de céréales interdites et de muesli Fromages à moisissures*, à tartiner*
Viandes	Toutes les viandes fraîches, surgelées au naturel, en conserves au naturel Steak haché " pur bœuf " Plats cuisinés " maison " faits avec farine ou féculé autorisée ou farine sans gluten Tartes et quiches faites avec farine autorisée	Toutes les viandes cuisinées du commerce* (surgelées, en conserves, fraîches chez le traiteur) Préparations à base de viande hachée * Viandes panées. Viandes en croûtes Quenelles, raviolis, cannellonis, friands, bouchées, tartes, quiches, crêpes, beignets... Cuisine asiatique*
Oeufs	Tous autorisés	omelette industrielle*, œufs en poudre*
Produits de charcuterie	Jambon blanc*, jambon cru, bacon Jambonneau non pané, poitrine, lardons, épaule Charcuteries industrielles : rillettes, confit de foie gras au naturel, andouille, andouillette Charcuteries faites "maison" : sans ajout de farine ou de mie de pain et sans farce du commerce	Jambon sous vide* Jambonneau pané Saucissons * et saucisse séchée * (ne pas consommer la peau des saucissons) Chorizo, cervelas et salami : * (sans la peau) Boudin blanc*. Farces du commerce

		<p>Boudin noir *</p> <p>Pâté en croûte.</p> <p>Mousses de foie gras *</p> <p>Autres charcuteries *</p>
Produits de la mer	<p>Tous les poissons frais ou surgelés au naturel</p> <p>Poissons fumés ou séchés</p> <p>Poissons en conserves au naturel, à l'huile ou au vin blanc</p> <p>Tous les crustacés et mollusques (frais ou surgelés au naturel)</p> <p>Tous les oeufs de poissons</p> <p>Plats cuisinés "maison" faits avec farine autorisée</p>	<p>Poissons farinés ou panés</p> <p>Quenelles, crêpes, tartes, beignets et bouchées aux fruits de mer</p> <p>Poissons, crustacés et mollusques cuisinés du commerce (traiteur, conserves, surgelés)</p> <p>Beurre de poisson et de crustacés *</p> <p>Surimi *</p> <p>Tarama*</p>
Céréales, féculents, farineux	<p>Soja et farine de soja</p> <p>Maïs et dérivés : farine, semoule, grains, pop-corn, polenta, corn-flakes*</p> <p>Riz et dérivés : crème de riz, farine, galettes*</p> <p>Manioc et dérivés : tapioca, crème de tapioca</p> <p>Sarrasin et farine pure, galette "maison" avec farine pure de sarrasin</p> <p>Millet et dérivés : semoule</p> <p>Sorgho, amarante, igname.</p> <p>Patate douce, Topinambour</p> <p>Fruits à pain.</p> <p>Chou de chine.</p> <p>Quinoa : grains nature</p> <p>Légumes secs : frais, surgelés ou naturel, en conserves au naturel, farine de légumes secs</p> <p>Châtaignes et leurs farines</p>	<p>Blé et ses dérivés : farine, pâtes alimentaires, semoules, Floraline®, couscous, gnocchis, raviolis, cannellonis...</p> <p>Pain ordinaire, complet, au son, pain de mie, tous les pains fantaisie (au lait, aux raisins, au chocolat, chaussons aux fruits....</p> <p>Tous les produits de boulangerie (croissant, brioche...)</p> <p>Biscottes, Triscottes®, Cracottes®...</p> <p>Pâtisseries du commerce</p> <p>Tous les gâteaux secs : sucrés et salés</p> <p>Crêpes au froment.</p> <p>Galettes de sarrasin du commerce ou dans une crêperie</p> <p>Chapelure.</p> <p>Pain azyne Pâtes à tarte, à pizza, à choux</p> <p>Epeautre et kamut (dérivés du blé)</p>

	<p>Pommes de terre : fraîches ou précuites sous vide, frites fraîches, purée en flocons*</p> <p>Pommes noisettes surgelées *</p> <p>Frites surgelées *</p> <p>Fécule de pomme de terre</p> <p>Farine sans gluten</p> <p>Pains faits avec de la farine sans gluten</p> <p>Dénominations suivantes : "amidon" issu des céréales autorisées, amidon purifié, amidon modifié, glucose, dextrose, "arôme de malt"</p>	<p>Orge et ses dérivés : farine, orge perlée, malt, orge mondée</p> <p>Seigle et ses dérivés : pain, farine, pain d'épice</p> <p>Pommes de terre cuisinées du commerce, en conserves ou surgelées</p> <p>Pommes dauphines</p> <p>Chips *</p> <p>Céréales soufflées *</p> <p>Céréales de petit-déjeuner *</p> <p>Dénominations suivantes : "amidon" issu de céréales interdites "matières amylacées", "extrait de malt"</p> <p>"amidons modifiés non précisés", malt</p>
Légumes	<p>Tous les légumes verts frais ou surgelés</p> <p>au naturel ou en conserves au naturel</p>	<p>Légumes verts "cuisinés" du traiteur</p> <p>Légumes verts "cuisinés" surgelés ou en conserves*</p> <p>Potages en sachets ou en briks *</p>
Fruits	<p>Tous les fruits frais ou en conserves</p> <p>Fruits confits, fruits secs</p> <p>Oléagineux (noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches) non grillés à sec</p> <p>Olives</p>	<p>Figues sèches en vrac * Oléagineux avec enrobage, grillés à sec</p>
Produits sucrés et desserts	<p>Sucre blanc, sucre roux, fructose, caramel liquide</p> <p>Miel, confiture et gelée "pur fruit-pur sucre"</p> <p>Crème de marrons "pur fruit-pur sucre"</p> <p>Pâtes de fruits, marrons glacés</p>	<p>Sucre glace *</p> <p>Sucre vanillé*</p> <p>Poudres instantanées pour petit-déjeuner *</p> <p>Nougats et dragées *</p> <p>Chocolats, confiseries, chewing-gum *</p>

	Cacao pur Sorbets de fruits	Desserts glacés * Pâtes surgelées ou en feuilles pour tartes Préparations industrielles en poudre pour desserts lactés Pâtes de fruits en vrac
Amuse-gueule pour apéritif	Pistaches, cacahuètes, amandes Olives	Biscuits salés * Chips au maïs * Chips aromatisées * Autres spécialités * Fromages fondus type apéricubes *
Matières grasses	Beurre, margarine, crème fraîche, huile, Végétaline®, saindoux	Matières grasses allégées * Vinaigrettes du commerce * Sauces du commerce *
Boissons	Eau du robinet Eau minérale plate ou gazeuse Thé, café, infusions, chicorée, café lyophilisé, mélange café-chicorée Jus de fruits, sodas, sirops de fruits, Limonade Extraits et essences de fruits Vins Alcools *	Poudres pour boissons Toutes les bières. Panachés. Boissons light*
Divers	Fines herbes Épices pures sans mélange Cornichons Levure de boulanger Glutamate	Condiments et sauce * Moutarde * Levure chimique * Épices en poudre *, curry* Hosties Certains médicaments

Annexe 4

Tarifs de participation à l'achat des produits sans gluten par la sécurité sociale (Tarex 2007)

CODES	ALIMENTS	TARIFS
1101909	FARINE 100G	0,45 €
1168380	FARINE 500G	2,25 €
1192220	FARINE 1000G	4,25 €
1162680	PAIN ≥ 100G ET < 150G	0,48 €
1101803	PAIN ≥ 150G ET < 200G	0,72 €
1177545	PAIN ≥ 200G ET < 250G	0,96 €
1122975	PAIN ≥ 250G ET < 300G	1,20 €
1153208	PAIN ≥ 300G ET < 350G	1,44 €
1102777	PAIN ≥ 350G ET < 400G	1,68 €
1191858	PAIN ≥ 400G ET < 450G	1,92 €
1160800	PAIN ≥ 450G ET < 500G	2,16 €
1140045	PAIN ≥ 500G ET < 600G	4,40 €
1141961	PAIN ≥ 600G	5,88 €
1134866	PATES 250 G (poids sec)	1,40 €
1181050	PATES 500 G (poids sec)	2,80 €
1113210	BISCUITS ≥ 40G ET < 50G	0,51 €
1110529	BISCUITS ≥ 50G ET < 75G	0,54 €
1176741	BISCUITS ≥ 75G ET < 100G	0,96 €
1199535	BISCUITS ≥ 100G ET < 115G	1,27 €
1190557	BISCUITS ≥ 115G ET < 125G	1,46 €
1127435	BISCUITS ≥ 125G ET < 150G	1,59 €
1151497	BISCUITS ≥ 150G ET < 165G	1,91 €
1114266	BISCUITS ≥ 165G ET < 175G	2,10 €
1126542	BISCUITS ≥ 175G ET < 200G	2,23 €
1118287	BISCUITS ≥ 200G ET < 225G	2,54 €
1193998	BISCUITS ≥ 225G ET < 250G	2,96 €
1000086	BISCUITS ≥ 250G ET < 300G	3,18 €
1132545	BISCUITS ≥ 300G ET < 400G	3,81 €
1120120	BISCUITS ≥ 400G ET < 500G	5,08 €
1155331	BISCUITS ≥ 500G	6,36 €

Annexe 5

 assurance maladie
N° 10465*01

ALIMENTS SANS GLUTEN

prise en charge

identification

coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits

SPECIMEN

Bibliographie

1. **Anderson C.M.** Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. *Arch. Dis. Child.*, 1960; 35: 419-523
2. **André C.** Intolérance au gluten: données récentes sur les anticorps et la physiopathogénie. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006 ; 384 : 40-42
3. **Bienvenu F.** La sérologie pourra-t-elle suffire à poser le diagnostic de maladie coeliaque chez l'enfant? *Archive de pédiatrie*, 2006 ; 13 : 572-578
4. **Boutron-Ruault M., Yamamoto A., Galan P., Hercberg S.** Dépistage de la maladie coeliaque chez des volontaires adultes en France : étude coelimax, résultats préliminaires. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2002 ; 26 (Hors Série I) : A116
5. **Catassi C., Bearzi I., K. T. Holmes G.** Association of coeliac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*, 2005 ; 128 : S79-S86
6. **Catassi C., Ratsch I.M., Fabiani E.** Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*, 1994; 343: 200-203
7. **Cellier C.** Le syndrome de l'intestin irritable est-il en fait une maladie coeliaque latente? *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2002 ; 26 : 341-342
8. **Cellier C., Cerf-Bensussan N., Hermine O., Brousse N.** Maladie coeliaque, sprue réfractaire et lymphome. *Hépto-Gastro*, 2002 ; vol 9 ; n°3 : 175-181
9. **Cellier C., Delabesse E., Helmer C., Patey N., Matuchansky C., Jabri B.** Refractory sprue, coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Lancet*, 2000 ; 356 : 203-208
10. **Cellier C., Grosdidier E.** Maladie coeliaque de l'adulte. *La revue du praticien*, 2001 ; 51 : 959-963
11. **Cerf-Bensussan N., Jabri B.** La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*, 2001 ; 17 : 1129-1138
12. **Chorzelski T.P., Sulej J., Tchorzewska H., Jablonska S., Beutner E.H., Kumar V.** IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1983; 420: 325-334
13. **Corazza G.R., Gasbarrini G.** Coeliac disease in adults. *Baillière's Clin. Gastroenterol.*, 1995 ; 9 : 329-335
14. **Corrao G., Corraza G.R., Bagnardi V., Brusco G., Ciacci C., Cottone M.** Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*, 2001; 358 : 356-361
15. **Cosnes J., Cosnes C., Cosnes A., Contou J.F., Reijasse D., Carbonnel F., Beaugerie L., Gendre J.P.** Maladie coeliaque méconnue dans l'enfance. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2002 ; 26 : 616-623
16. **Cosnes J., Reijasse D., Blain A., Cosnes C., Contou J.F., Cosnes A., Gendre J.P.** Maladie coeliaque et fertilité. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2002 ; 26 (Hors Série I) : A25
17. **Cougnoux S., Ocmant A., Cottel D., Mascart F., Geboes K., Cortot A.** Prévalence de la maladie coeliaque de l'adulte en population générale : premières données dans le nord de la France. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2000 ; 24 (2 bis) : A125
18. **Daum S., Cellier C., Mulder C.J.** Refractory coeliac disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005; 19: 413-424
19. **Dieterich W., Ehnis T., Bauer M.** Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat. Med.*, 1997 ; 3 : 797-801
20. **Fasano A.** Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*, 2005; 128: S68-S73

21. **Fasano A.** European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut*, 2003; 52: 168-169
22. **Ferguson A., Murray D.** Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut*, 1971; 12: 988-994
23. **Gale L., Wimalaratna H., Brotodiharjo A., Duggan J.M.** Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut*, 1997; 40: 492-496
24. **Gee S.** On the celiac affection. *St Bartholomews Hosp. rep.*, 1888; 24: 17-20
25. **Gobbi G., Bouquet F., Greco L., Lambertini A., Tassinari C.A., Ventura A.** Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet*, 1992; 340: 439-443
26. **Greco L., Romino R., Coto I., Di Cosmo N., Percopo S., Maglio M.** The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*, 2002; 50: 624-628
27. **Green P., Bana Jabri.** Coeliac disease. *Lancet*, 2003; 362: 383-391
28. **Grodidier E., Patey N., Verkarre V., Rault D., Cerf-Bensussan N., Brousse N., Schmitz J., Cellier C.** Devenir à l'âge adulte des enfants coeliaque non symptomatiques après arrêt du régime sans gluten. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2002 ; 26 : A115
29. **Hadjivassiliou M., Gibson A., Davies-Jones G.A.** Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness ? *Lancet*, 1996; 347: 903-904
30. **Haute Autorité de Santé.** Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque: diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. *Rapport de la Haute Autorité de Santé*, janvier 2007.
31. **Hischenhuber C., Crevel R., Jarry B., Maki M. Moneret-Vautrin D.A., Romano A.** Safe amounts of gluten for patient with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006; 23: 559-575
32. **Hovdenak N., Hovlid E., Aksnes L., Fluge G., Erichsen M.M., Eide J.** High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999; 11: 185-187
33. **Howell M.D., Austin R.K., Kelleher D.** An HLA-D region restriction length polymorphism associated with celiac disease. *J. Exp. Med.*, 1986; 164:333-339
34. **Ivarsson A., Persson L.A., Juto P., Peltonen M., Suhr O., Hernell O.** High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults : a Swedish population-based study. *J. Intern. Med.*, 1999; 245: 63-68
35. **Ivarsson A., Persson L.A., Nystrom L., Ascher, Cavell H.B., Danielsson L.** Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatric*, 2000; 89: 165-171
36. **Ivor D. Hill.** What are the sensitivity and specificity of serologic tests for coeliac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*, 2005 ; 128 : S25-S32
37. **Johnston S.D., Waston R.G., McMillan S.A., Sloan J., Love A.H.** Prevalence of coeliac disease in northern Ireland. *Lancet*, 1997; 350: 1370
38. **Kaukinen K., Halme L., Collin P.** Coeliac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*, 2002; 122: 881-888
39. **Koning F., Schuppan D., Cerf-Bensussan N., Sollid L.M.** Pathomechanisms in coeliac disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005; 19: 373-387
40. **Kutlu T., Brousse N., Rambaud C., Le Deist F., Schmitz J., Cerf-Bensussan N.** Numbers of T cell receptor TCR $\alpha\beta^+$ but not of TCR $\gamma\delta^+$ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*, 1993; 34: 208-214
41. **Lachaux A.** Les formes cliniques trompeuses de la maladie coeliaque. *Archives de pédiatrie*, 2006 ; 13 : 572-574
42. **Lepers S.** La maladie coeliaque de l'adulte : aspects nouveaux. *La revue de médecine interne*, 2004 ; 25 : 22-34

43. **Malamut G., Cellier C.** Maladie coeliaque de l'adulte: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées? *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2004 ; 28 : 863-867
44. **Marche C., Laumonier R., Métayer J.** Les atrophies villositaires. Aspects histologiques, immunohistochimiques et ultrastructuraux. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.*, 1972 ; 8 : 387-405
45. **Marsh N.M.** Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 1992; 102: 330-354
46. **Marteau P., Vahedi K., Lavergne-Slove A.** La maladie coeliaque de l'adulte en 2006. *La revue de médecine interne*, 2006 ; 27 : S59-S60
47. **Matuchansky C., Vahedi K., Morin M.C., Bouhnik Y.** Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulte. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1999 ; 23 : B115-B123
48. **Matysiak-Budnik T., Candalh C., Cellier C., Dugave C., Namane A., Vidal-Martinez T.** Limited efficiency of prolyl-endopeptidase in the detoxification of gliadin peptides in coeliac disease. *Gastroenterology*, 2005; 129: 786-796
49. **Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C.** Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi. *Hépto-Gastro*, 2006 ; 13 : 369-377
50. **Mc Farlane X.A., Bhalla A.K., Reeves D.E., Morgan L.M., Robertson D.A.** Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut*, 1995; 36: 710-714
51. **Mearin M.L., Ivarson A., Dickey W.** Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005; 19: 441-452
52. **Mention J.J., Ben ahmed M., Begue B., Barbe U., Verkarre V., Asnafi V.** Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in coeliac disease. *Gastroenterology*, 2003; 125: 730-745
53. **Meresse B., Malamut G., Cellier C., Cerf-Bensussan N.** La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagénèse T. *Hépto-Gastro*, 2006 ; 13 : 223-235
54. **Miauri L., Ciacci C., Ricciardelli I., Vacca L., Raia V., Auricchio S.** Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*, 2003; 362: 30-37
55. **Molberg O., Uhlen A.K., Jensen T., Flaete N.S., Fleckenstein B., Arentz-Hanse H.** Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for coeliac disease. *Gastroenterology*, 2005; 128: 393-401
56. **Nion-Larmurier I., Cellier C., Viola S., Couignoux S.** Le risque de maladie auto-immune associée à la maladie coeliaque est indépendant de la durée d'exposition au gluten. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2005 ; 29 : A33
57. **Nuti R., Martini G., Valenti R., Giovani S., Salvadori S., Avanzati A.** Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J. Intern. Med.*, 2001; 250: 361-366
58. **Patey-Mariaud De Serre N., Verkarre V., Cellier C., Cerf-Bensussan N., Schmitz J., Brousse N.** Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2000 ; 24 : 436-446
59. **Paulley L.M.** Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. *Br. Med. J.*, 1954; 2: 1318-1321
60. **Peretti N., Bienvenu F., Bouvet C.** The temporal relationship between the onset of type I diabetes and coeliac disease. A study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening. *Pediatrics*, 2004; 113: 418-22
61. **Piacentini M., Colizzi V.** Tissue transglutaminase: apoptosis versus autoimmunity. *Immunol. Today*, 1999 ; 20 : 130-134
62. **Rambaud J.C.** Traité de gastro-entérologie. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000 ; chapitre 34 : 415-431

63. **Riestra S., Fernandez E., Rodrigo L., Garcia S., Ocio G.** Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2000; 35: 398-402
64. **Rostom A., Dubé C., Cranney A., Saloojee N.** The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*, 2005 ; 128 : S38-S46
65. **Sanders D.S., Carter M.J., Huristone D.P.** Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome : a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*, 2001; 358: 1504-1508
66. **Schmitz J.** Particularités de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996 ; 20 : 42-49
67. **Shan L., Molberg O., Parrot I., Hausch F., Filiz F., Gray G.M.** Structural basis for gluten intolerance in coeliac sprue. *Science*, 2002; 297: 2218-2220
68. **Sollid L.** Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002; 9: 647-655
69. **Sollid L., Markussen G., Ek J.** Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ- α/β heterodimer. *J. Exp. Med.*, 1989; 169: 345-350
70. **Vahedi K., Bouhnik Y., Matuchansky C.** Maladie coeliaque de l'adulte. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2001 ; 25 : 485-494
71. **Vahedi K., Mascart F., Mary J.Y., Laberrenne J.E., Bouhnik Y., Morin M.C.** Reliability of transglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult coeliac disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98: 1079-1087
72. **Ventura A., Magazzu G., Greco L.** Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology*, 1999; 117: 297-303
73. **Volta U., Bellentani S., Bianchi F.B., Brandi G., De Franceschi L., Miglioli L.** High prevalence of coeliac disease in Italian general population. *Dig. Dis. Sci.*, 2001; 46: 1500-1505
74. **Walker-Smith J., Guandalini S., Schmitz J., Shmerling D., Visakorpi J.** Revised criteria for diagnosis of celiac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch. Dis. Child.*, 1990 ; 65 : 909-911
75. **West J., Lloyd C., Reader R., Hill P., Holmes G., Khaw K.** Prevalence of undiagnosed coeliac disease in the general population of England. *Gut*, 2001; 48 : A1-A124
76. **www.afdiag.org** : site de l'Association Française Des Intolérants Au Gluten
77. **www.maladiecoeliaque.com** , site du GERMC (groupe d'étude et de recherche sur la maladie coeliaque)

Vu, le Président du jury

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Directeur de l'UFR

