République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie-Microbiologie

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER
en science alimentaire
Option : Biochimie de la nutrition

Thème

LA MALADIE CŒLIAQUE : LE RÉGIME ALIMENTAIRE ADAPTÉ

Présenté par : BOUMEDINE Titem Liza
ATTAR Thanina

Soutenue Le 02 Octobre 2022, devant le jury composé de :

Président :	AMROUCHE.T	Professeur
Promoteur :	SADOUDI. R	M.C. A
Examinatrice :	MOHAMDI. Dj	M. C. B

2021/2022

Remerciements

Nos remercîments vont :

A Dieu le miséricordieux, de nous avoir donné le courage et la volonté nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

À notre encadrant, monsieur SADOUDI, de nous avoir guidées tout au long du parcours, pour ses précieux conseils et son soutien ainsi que sa patience …encore mille merci.

Au membre de jury qui ont accepté d'examiner ce modeste travail.

A Toute l'équipe du « CHU NDDIR Mohammed de Tizi-Ouzou » pour leur aide et plus spécialement au chef de service de d'hépato-Gastroentérologie « Dr BOUDENA » pour tous les efforts qu'elle a déployé pour mener à bien notre recherche statistique.

A madame la directrice de la CASORALE de Tizi-Ouzou « HAMOUTEN » de nous avoir elle aussi bien accueilli et mis à notre disposition tous les moyens nécessaires.

A « Dr REBAHALLAH », diététicienne au CHU de Tizi-Ouzou pour ses précieux conseils.

A monsieur « DAHMAN » infirmier au service de d'hépato-Gastroentérologie pour sa gentillesse et son soutien.

A chaque personne qui as participé à la réalisation de ce mémoire de près ou de loin.

DEDICACES

JE DEDIE CE MEMOIRE :

En premier

A tous les malades cœliaques en leurs souhaitant beaucoup de courage et un bon rétablissement.

A mon père,

Merci papa d'avoir été là pour moi, merci pour l'éducation que tu m'as apporté pour ton soutien et ton amour.

A ma mère

Merci maman d'être toujours là pour me soutenir, pour les valeurs que tu m'as transmises et ton amour merci pour toutes tes prières.

A la lumière de ma vie,

Ma grand-mère les mots ne suffisent pas pour t'exprimer l'amour et la gratitude que je te porte, mille merci d'être toujours là pour moi.

A mon petit neveu,

Je te souhaite la bienvenue dans notre famille, tu es notre petit rayon de soleil.

A mes frères

DAHMAN et RABAH je suis fière d'être votre petite sœur que dieu vous garde pour moi, ainsi qu'à mes belles sœurs LIZA et THIZIRI.

A tous mes amis

Joujou (sœurette), Nadjia, Rayda, Mounir, Mehdi, ainsi qu'à tous les autres mercis pour les bon moment passés ensembles.

A toute la famille BOUMEDINE et BELLAHOUES spécialement à mon oncle « Nacer ».

A la mémoire de mes grands-parents partis très tôt.

liza

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail de recherche à :

En premier lieu, je remercie ma maman *FARIDA* sur tous les sacrifices qu'elle a consentis pour mon éducation et mon bien-être à qui m'a toujours encouragé tout au long de mes études et qui est à l'origine de ma réussite que Dieu la garde pour moi et la protège.

Je remercie également mes magnifiques sœurs que j'aime *NACIRA* et *YASMINE*, ainsi que ma chère amie *LYNDA* qui m'ont accordé leur soutien dans les moments les plus difficiles et à ma tante OURDIA qui a contribué à la réalisation de ce travail.

Enfin, je tiens à remercier mes encadrants *Mr SADOUDI* et *Dr BOUDENA* pour leurs conseils avisés et l'intérêt qu'ils ont porté à notre mémoire de fin d'étude et plus particulièrement à mon binôme avec laquelle j'ai collaboré durant la majeure partie de ce travail.

Thanina Attar

Résumé

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune courante qui se développe chez les personnes génétiquement prédisposé et qui se caractérise par une réponse immunitaire à l'ingestion de gluten contenue dans les céréales. La maladie entraîne une inflammation, une atrophie villositaire et une hyperplasie des cryptes dans l'intestin grêle. Outre les symptômes intestinaux, la maladie cœliaque est associée à diverses complications extra-intestinales, notamment des maladies osseuses et cutanées, une anémie, des troubles endocriniens et des déficits neurologiques. Le régime sans gluten est actuellement le seul mode de traitement efficace de la maladie cœliaque, mais une meilleure compréhension du mécanisme de la maladie devrait permettre d'ajouter d'autres choix thérapeutiques à l'avenir.

Dans ce travail, nous présenterons en détail la maladie cœliaque, sa prévalence, son diagnostic, la physiopathologie ainsi que les nouvelles pistes de prévention et de traitement, enfin une étude statistique rétrospective de tous les patients cœliaques du service de enthéro-gastroentérologie du CHU de Tizi Ouzou.

Mot clés : MC, maladie coeliaque, gluten, régime sans gluten, atrophie villositaire, intestin.

Abstract

Celiac disease (CD) is a common autoimmune disease that develops in genetically predisposed individuals and is characterized by an immune response to the ingestion of gluten contained in grains. The disease causes inflammation, villous atrophy and crypt hyperplasia in the small intestine. In addition to intestinal symptoms, celiac disease is associated with a variety of extra-intestinal complications, including bone and skin diseases, anemia, endocrine disorders and neurological deficits. The gluten-free diet is currently the only effective mode of treatment for celiac disease, but a better understanding of the disease mechanism should allow for the addition of other therapeutic options in the future.

In this work, we will present in detail the celiac disease, its prevalence, its diagnosis, the physiopathology as well as the new tracks of prevention and treatment, finally a retrospective statistical study of all the celiac patients of the enthéro-gastroenterology service of the CHU of Tizi Ouzou.

Key words: CD, celiac disease, gluten, gluten-free diet, villous atrophy, intestine.

Sommaire

Remerciements
Résumé
Sommaire
LISTE DES ABREVIATIONS
LISTE DES TABLEAUX
LISTE DES FIGURES
LISTE DES ANNEXES
GLOSSAIRE

Introduction 1

Chapitre I : La maladie cœliaque

I. Maladie cœliaque 4
I.1. Historique 4
I.2. Définition 4
I.3. Formes de la maladie cœliaque 5
I.3.1. Forme symptomatique ou classique 5
I.3.2. Formes pauci-symptomatiques ou atypiques 6
I.3.3. Forme asymptomatique ou silencieuse 6
I.3.4. Forme de résistance au régime sans gluten 7
I.3.5. Forme subclinique 7
I.3.6. Forme potentielle 7
I.3.7. Forme latente 7
I.3.8. Forme auto-immune 8
I.3.9. Forme séronégative 8
I.4. Epidémiologie 9
I.5. Facteurs de risque 11
I.5.1. Facteurs génétiques 11
I.5.2. Facteurs environnementaux 12
I.5.3. Autres facteurs influençant l'apparition de la maladie cœliaque 14
I.6. Physiopathologie 15
I.6.1. Franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine 16
I.6.2. Formation du complexe gliadine-transglutaminase dans la lamina propria 17
I.6.3. Fixation des peptides du gluten sur les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 17
I.6.4. Formation du complexe gliadine-transglutaminase-HLA II et présentation par les macrophages aux lymphocytes T CD4 + ... 18
I.6.5. Déstructuration de la matrice extracellulaire par les métalloprotéines 18
I.7. Symptômes 20
I.8. Maladies associées 21
I.9. Diagnostique 22
I.9.1. Diagnostic sérologique 22
I.9.1.1. Anticorps recherchés 22
I.9.1.2. Groupage HLA-DQ2/DQ8 24
I.9.1.3. Test rapide : BIOCARD Celiac Test 24
I.9.2. Diagnostic histologique (biopsie intestinale) 24
I.9.2.1. Structure de la paroi intestinale 24
I.9.2.3. Le système immunitaire intestinal 27

I.9.2.4. Comparaison entre un intestin sain et un celui d'un malade coeliaque 29
I.9.2.3. Présence d'Atrophie villositaire (Anomalies histologiques) 31
I.9.2.2. Augmentation de la perméabilité intestinale 32
I.10. Complications 33
I.10.1. Complications directes 34
I.10.2. Complications indirectes 34
I.10.3. Complications pathologiques malignes 34
I.10.4. Complication malgré le suivi du RSG 34
I.11. Traitements 34

Chapitre II : Le gluten et la diététique associée à la maladie coeliaque

II.1. Gluten et troubles associés 37
II.1.1. Définition 37
II.1.2. Sources naturelles de gluten : les céréales 37
II.1.3. Produits transformés : une source majeure de gluten 37
II.1.4. Localisation et composition du gluten 38
II.1.5. Consommation mondiale du blé 41
II.2. Processus de digestion des protéines 42
II.2.1. Digestion des protéines dans l'estomac 43
II.2.2. Digestion des protéines dans l'intestin grêle 43
II.2.3. Digestion du gluten chez les malades cœliaques 44
II.3 Les troubles liés au gluten 46
II.3.1. Allergies au blé 47
II.3.2. Intolérance non-cœliaque au gluten 49
II.3.3. Ataxie au gluten 51
II.3.4. Dermatite herpétiforme 52
II.3.5. Maladie coeliaque 53
II.4. Régime sans gluten 53
II.4.1. Principe et objectif 53
II.4.2. Définition d'un aliment sans gluten 54
II.4.3. Aliments autorisés et aliments interdits 54
II.4.4. Bénéfices du régime sans gluten 56
II.4.5. Problèmes et risque du régime sans gluten 58
II.4.6. Résistance au régime sans gluten 61
II.4.7. Régime alimentaires sans gluten adapté 65
II.4.8. Réglementations des aliments sans gluten 69

Chapitre III : Discussion sur les nouvelles pistes préventives et thérapeutiques de la maladie cœliaque

III. les nouvelles pistes préventives et thérapeutiques de la maladie cœliaque 72
III.1 Préventions futures 72
III.1.1. Nouvelles pistes préventives chez le nourrisson 72
III.1.2. Prévention chez les apparentés 72
III.2 Traitement futur 72
III.2.1. Elaboration de céréales génétiquement modifiées 73
III.2.2 Détoxification du gluten et prévention des lésions de la muqueuse intestinale 73
III.2.2.1. Supplémentation orale enzymatique 73
III.2.2.2. Séquestration luminale du gluten par des polymères 74
III.2.3. Inhibiteur de la zonuline (Modulation de la perméabilité intestinale) 75
III.2.4. Modulation de la réponse immunitaire et induction d'une tolérance 76

III.2.5. Inhibiteurs de la transglutaminase 2 76
III.2.6. Traitement anti-inflammatoire 77
III.2.7. Contrôle de la réponse inflammatoire 77
III.2.8. Action sur les lymphocytes B 77
III.2.9. Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine 77
III.2.10. Inhibiteurs d'HLA DQ2/DQ8 77
III.2.11. Antagoniste de l'interleukine 15 78
III.2.12. Cellules souches mésenchymateuses 78
III.2.13. Necator americanus 79

Chapitre IV : Etude rétrospective sur la maladie coeliaque à Tizi-Ouzou

IV.1. Étude rétrospective 81
IV.1.1. Population étudiée 81
IV.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion 81
IV.1.3. Mise en forme et saisie des données recueillis 81

IV.2. Les répartitions de l'échantillon des 73 cas confirmés 82
IV.2.1. Réparation des 73 cas confirmés selon le sexe 82
IV.2.2. Répartition des 73 cas confirmés selon les tranches d'âges 83
IV.2.3. Réparation des 73 cas confirmés selon l'âge de diagnostic 84
IV.2.4. Réparation des 73 cas confirmés selon l'année d'étude 84
IV.2.5. Réparation des 73 cas confirmés selon les signes cliniques 85
IV.2.6. Réparation des 73 cas confirmés selon le grade de l'atrophie villositaire selon Marsh 86
IV.2.7. Réparation des 73 cas confirmés selon le nombre de cas qui ont une sérologie positive/négative à la MC 86

IV.3. Discussion des résultats de l'étude rétrospective 88

Conclusion 90

Références bibliographiques 104

Annexes 104

LISTE DES ABREVIATIONS

AB	Allergie au blé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFDIAG :	Association française des intolérants au gluten
AGA :	Anticorps anti-gliadine
ANR :	Apport nutritionnel recommandé
AN-PEP	Aspergillus niger-propyl endopeptidase
AOECS	Association of European Coeliac Societies
BPM	Bas poids moléculaire
CD :	Cluster de différenciation
CPA :	Cellule présentatrice d'antigéne
CSM	Cellules souches mésenchymateuses
CTLA4 :	Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique
CXCR3 :	Récepteur de chimiokine
DGP :	Anticorps anti-gliadine désamidée
EGF :	Epidermal growth factor
ELISA :	Enzyme Linked immunosorbent Assay
EMA :	Anticorps anti-endomysium
ESPGHAN :	Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique
HPM	Haut poids moléculaire
IFN :	Interféron
IgA :	Immunoglobulines A
IPE :	Insuffisance pancréatique exocrine
IPP :	Inhibiteurs de la pompe à protons
GALT :	Gut-associated lymphoid tissue
GCX *:*	Glucocalyx
LIE :	Lymphocytes intraépithéliaux
MICA :	Molécule intercellulaire d'adhésion
MICI :	Maladie inflammatoire de l'intestin
NASPGHAN:	North american society for pediatric gastroenterology hepatology & nutrition
NKG2D :	Récepteur activateur des cellules « Natural Killer »
OGD :	Œsophago-gastro-duodénoscopie
OMS	Organisation mondiale de la santé
P53 (TP53):	Tumor protein 53
PNN	Polynucléaires Neutrophiles,
PR	Polyarthrite rhumatoïde
TCR :	T cell receptor (Récepteur des lymphocytes T)
TGt :	Transglutaminase tissulaire
Th2 :	Lymphocytes T helpe
TNF :	Tumor necrosis factor
SI :	Systeme immunitaire
SII :	Syndrome de l'intéstin irritable
SGNC	Sensibilité au gluten non cœliaque

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau I :	Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque (*VAHEDI et al., 2001).*	**6**
Tableau II :	Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien *(BOUDRAA et al., 2008)*	**10**
Tableau III :	Manifestations de la MC *(GODAT et al., 2013).*	**21**
Tableau IV :	Maladies associées à la maladie cœliaque (*POWELL, 2008*).	**22**
Tableau V :	Comparaison des anticorps intervenant dans la MC *(WEBER, 2012).*	**23**
Tableau VI :	Classification de Marsh *(WEBER, 2012).*	**32**
Tableau VII :	Teneurs protéiques du gluten « classique » et du gluten vital du blé *(MARGOTTON, 2020).*	**38**
Tableau VIII :	Classification des protéines du gluten *(SCHALK et al., 2017).*	**39**
Tableau IX :	Types de prolamines selon le type de céréales *(MARGOTTON, 2020 ; LEONARD et VASAGAR, 2013)*	**40**
Tableau X :	Types de Glutélines selon le type de céréales *(MARGOTTON ,2020)*	**41**
Tableau XI :	Urticaire de contact *(SAPONE et al., 2012).*	**47**
Tableau XII :	Allergie respiratoire ou asthme du boulanger *(SHEWRY et al., 2002 ; THIEL et ULMER, 1980 ; ROSENBERG, 2002 ; BRETON, 2002).*	**48**
Tableau XIII :	Allergie alimentaire *(VIERK et al., 2008 ; MATRICARDI et al., 2008 ; RAMESH, 2008* ; *TOVOLI et al., 2015 ; SAPONE et al., 2012).*	**48**
Tableau XIV :	Anaphylaxie au blé induite par l'effort *(BEAUDOUIN, 2010 ; TOVOLI et al., 2015)*	**49**
Tableau XV :	Délais de survenue des symptômes après ingestion des produits contenant du gluten au cours d'une étude prospective *(VOLTA et al., 2014).*	**50**
Tableau XVI :	Symptômes les plus souvent rapportés par les patients atteints d'INCG *(VOLTA et al., 2014).*	**50**

Tableau XVII :	Comparatif de l'INCG, de la MC et de l'AB *(CZAJA-BULSA, 2015).*	**51**
Tableau XVIII :	Ataxie au gluten *(SAPONE et al., 2012).*	**52**
Tableau XIX :	Dermatite herpétiforme (*SAPONE et al., 2012 ; INGEN-HOUSZ-ORO, 2011)*	**52**
Tableau XX :	Des conseils diététiques pour la MC : aliments à privilégier et aliments à ne plus consommer *(GOMEZ, 2016).*	**55**
Tableau XXI :	Comparaison des valeurs nutritionnels entre un pain complet et un pain sans gluten pour 100g de matière *(CIQUAL, 2020).*	**60**
Tableau XXII :	Apports nutritionnels recommandés (ANR) (*SANTE CANADA, 2010).*	**66**
Tableau XXIII :	Exemple de répartition alimentaire journalière (*VENESSON, 2013).*	**66**
Tableau XXIV :	Composition d'un régime sans gluten sain et nutritionnel *(GOMEZ, 2016).*	**67**
Tableau XXV :	Additifs alimentaire pouvant contenir du gluten	**68**
Tableau XXVI :	Exemple de tableau regroupant les différentes données recueillit lors de l'étude	**81**
Tableau XXVII :	Maladies qui ont des symptômes similaires à ceux de la MC pris en considération lors de l'étude	**82**
Tableau XXVIII :	Réparation des 73 cas confirmé selon les signes cliniques	**85**
Tableau XXIX:	Réparation des 73 cas confirmé selon les qui se sont amélioré	**86**
Tableau XXX:	Réparation des 73 cas confirmé selon le grade de l'atrophie villositaire	**86**
Tableau XXXI :	Réparation des 73 cas confirmé selon la sérologie positive / négative	**87**

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 1 :	Modèle de l'iceberg de la maladie cœliaque *(OLIVES, 2013).*	**8**
Figure 2 :	Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde en pourcentage *(LIONETTI et al., 2015).*	**9**
Figure 3 :	Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6 *(ROUJON et al., 2011).*	**11**
Figure 4 :	Fréquence de l'haplotype HLA DQ8 dans le monde en % (*LIONETTI et al., 2015).*	**13**
Figure 5 :	Fréquence de l'haplotype HLA DQ2 dans le monde en % *(LIONETTI et al., 2015).*	**13**
Figure 6 :	Consommation moyenne de blé entre 2010 et 2021 (en Kg/ habitant).	**13**
Figure 7 :	Les facteurs déclenchent le systéme immunitaire *(VENESSON,2013).*	**15**
Figure 8 :	Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinal (*NARDINE, 2017).*	**16**
Figure 9 :	Etats actif et inactif de la transglutaminase tissulaire (*DINIRO et al., 2012).*	**17**
Figure 10 :	Influence de l'haplotypes HLA dans la liaison du gluten aux cellules présentatrices d'antigènes *(JABRI et al., 2009).*	**18**
Figure 11 :	Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la destruction des villosités intestinales au cours de la MC *(GODAT et al., 2013).*	**19**
Figure 12 :	Structure de la paroi intestinal *(GAMET,2013).*	**26**
Figure 13 :	Schéma représentatif des jonctions serrées de la paroi intestinale (*NIÇOIS, 2013).*	**27**
Figure 14 :	Le système immunitaire intestinal *(ABREU, 2010).*	**28**
Figure 15 :	Comparaison schématique d'une muqueuse internationale chez une personne normale et chez un malade coeliaque.	**29**
Figure 16 :	Evaluation histopathologique de la maladie cœliaque *(WEBER,2012).*	**31**
Figure 17 :	Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque *(BRIANI et al., 2008).*	**33**
Figure 18 :	Composition d'un grain de blé *(MARGOTTON,2020).*	**39**

Figure 19 :	Structure polymérique du gluten (*FASANO, 2011).*	**40**
Figure 20 :	Les 3 niveaux où se fait la digestion des protéines dans l'intestin *(RICHARD, 2018).*	**42**
Figure 21 :	Digestion des protéines dans l'estomac *(ZIMMERMANN et NEIGE., 2021).*	**43**
Figure 22 :	Digestion chimique des protéines *(ZELLER, 2017).*	**44**
Figure 23 :	Motifs de la gliadine. Cartographie des motifs α-gliadine exerçant une activité cytotoxique (rouge), une activité immunomodulatrice (vert clair), une libération de zonuline et une activité de perméation intestinale (bleu), et une libération de CXCR3-IL-8 chez les patients atteints de la MC (vert foncé) *(FASANO ALESSIO, 2011).*	**45**
Figure 24 :	Arborescence des troubles liés au gluten *(SAPONE et al., 2012).*	**47**
Figure 25 :	Diagramme résumant les principales améliorations après l'introduction du RSG pour un malade cœliaque (suivie chronologique) *(ORIGINAL, 2022$_a$.).*	**57**
Figure 26 :	Diagramme résumant les principaux problèmes liés au RSG *(ORIGINALE, 2022$_a$).*	**61**
Figure 27 :	**Photo 1**. Biopsie duodénale normale**. Photo 2.** Biopsie duodénale anormale avec atrophie villositaire, hyperplasie des cryptes et infiltration lymphocytaire intraépithéliale. *(EMORY et al., 2000.)*	**62**
Figure 28 :	Biopsie duodénale avec atrophie villositaire totale, hypercellularité du chorion, hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 pour 100 cellules épithéliales) (*Histologie de l'appareil digestif Collège des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). Campus numérique de Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé.).*	**63**
Figure 29 :	Schéma bilan du suivi de la maladie cœliaque *(WEBER, 2012).*	**65**
Figure 30 :	Logo « épi barré ».	**70**
Figure 31 :	Différentes approches thérapeutiques pour le traitement de la MC *(CAIO et al, 2020).*	**79**
Figure 32 :	Graphique représentant la répartition des cas de MC selon le sexe.	**82**
Figure 33 :	Histogramme représentant la Réparation des 73 cas confirmé selon les tranches d'âges.	**83**
Figure 34 :	Graphique qui représente une répartition selon la tranche d'âge au moment du diagnostic de LA MC.	**84**
Figure 35 :	Graphique représentant le nombre de cas positifs de la MC selon l'année d'étude.	**85**

LISTE DES ANNEXES

Annexe 01 :	Mode d'emploi du Biocard Celiac Test *(BELHACENE et al., 2018).*
Annexe 02 :	Comment obtenir une liste exhaustive des médicaments contenant du gluten en utilisant *THERIAQUE ;*
Annexe 03 :	Les principes à observer lors du suivit d'un RSG
Annexe 04 :	Les pièges à éviter lors du suivit d'un RSG

GLOSSAIRE

A	
β7-intégrine HML1 ou αEβ7 (CD103)*	C'est un récepteur d'adhésion cellulaire, il joue un rôle dans la migration, la différenciation et la survie des cellules. il est présent sur les cellules epithéliales il est important pour le retour des lymphocytes t vers les sites intestinaux
Anticorps anti-transglutaminase tissulaire	ils permetent le diagnostic d'intolérance au gluten ou maladie coeliaque C'est des auto-anticorps dirigés contre la protéine transglutaminase.
Atrophie villositaire(AV)	Lésion elémentaire de la paroi digestive. l'atrophie des villosités intestinales conduit a un syndrome de malabsorption pouvant etre marqué.
B	
Biopsie	Prélèvement d'un fragment de tissu sur un etre vivant en vue d'un examen microscopique.
Tétraploïde	quatre jeux de chromosomes, 2n = 4x = 28.
C	
CD	CD sont des marqueurs de surface cellulaire très utiles pour l'identification et la caractérisation des leucocytes et des différentes sous-populations de leucocytes.
CTLA-4	Un récepteur protéique situé sur la membrane cellulaire des lymphocytes T, il fonctionne comme un point de contrôle immunitaire permettant de modérer la réponse immunitaire.
CXCR3	C'est un récepteur membranaire avec une affinité pour certaines cytokines.
D	
Désamination	Réaction chimique au cours de laquelle une substance aminée perd son groupe amine
E	
Enteropathie typique	Regroupe de multiples maladies d'origine inflammatoire, infectieuse, tumorale, vasculaire, etc ex : l'entéropathie au gluten.
Épitopes	Déterminant antigénique, c'est une molécule qui peut etre reconnue par la partie variable d'un anticorps ou d'un récepteur membranaire pour déterminer si elle appartient au domaine du soi ou pas
Etudes pré-cliniques	C'est une etape de recherche qui commence avant les essais cliniques
Examen endoscopique	Technique d'exploration d'une cavité du corps (œsophage, estomac, intestin…) avec un tube muni d'un eclairage, d'un système optique et parfois, d'une petite caméra ou d'une pince. ce tube, un endoscope,

	est introduit par les voies naturelles ou par une petite incision.
F	
Formes frustes	Dont le relief a été effacé par l'usure, par le frottement, par le temps.
G	
Gliadines toxiques	Protéine végétale présente dans les graines de céréales (blé), entrant dans la composition de gluten et qui sont a l'origine d'une reponse immunitaire.
Giardiase	La giardiase est une infection intestinale parasitaire
H	
Hexaploïdies	Qui contient un nombre de chromosomes multiple de six (six fois n).
I	
Immunogénicité	La capacité qu'a un antigène de provoquer une réponse immunitaire bien spécifique.
Inflammation	C'est la réponse normale du corps aux lésions et aux infections. des cellules du système immunitaire se déplacent vers le site de la lésion ou de l'infection et causent une inflammation.
In utéro	a l'intérieur de l'utérus.
Investigation clinique	elles permettent d'établir la conformité des dispositifs aux exigences générales de performance et de sécurité.
L	
Lamina propria.	(chorion) c'est un tissu conjonctif lâche situé sous les epithéliums qui tapissent les muqueuses digestives, respiratoires ou urogénitales.
M	
Marqueurs T : ,CD3, CD2, CD7 CD8.	Le CD3, CD2, CD7, CD8 : sont des marqueurs des T-Cells (General)
Métalloproteines	Une métalloprotéine (protéine + ion métallique)
Myasthénie	Maladie neurologique auto-immune, caractérisée par un blocage de la plaque motrice provoquant une grande fatigabilité musculaire.
N	
Néoplasique	Complication a cause des prolifératıons cellulaires le mot (néoplasme =tumeur).
O	
Observance	Action de suivre a une habitude, de se conformer a un modèle, une coutume.
Ostéopénie	Correspond à une déminéralisation osseuse modérée, sans manifestation clinique associée.
P	
Pathognomonique	Caractérise spécifiquement une maladie. permet le diagnostic certain d'une maladie.
Pauci-	C'est l'état d'un patient qui ne présente que très peu de

symptomatiques,	symptômes,malgré quil soit malade.
Prolamine	Ce sont des protéines de stockage qui possèdent une teneur élevée en proline et en glutamine, des acides aminés. Et c'est la séquence toxique du gluten
S	
Séro-epidémiologie	Elle constituent un appoint important aux données de surveillance épidémiologique et de couverture vaccinale
Séroprévalence	Proportion de personne affectées par un agent infectieux et qui développent une réaction sérologique dans une population donnée
Sprue collagène	Affection intestinale, caractérisée par une diarrhée fréquente et abondante, une glossite douloureuse
Sprue tropicale	c'est une malabsorption et une anémie mégaloblastique d'origine infectieuse,
Stéatorrhée	Emission de selles grasses
T	
Translocation	Anomalie génétique provoquée par la fixation d'un segment de chromosome sur un autre chromosome

Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire auto-immune chronique ; elle est provoquée par l'ingestion d'une des fractions protéiques du gluten (antigène alimentaire), la gliadine chez des sujets génétiquement prédisposés *(FARRELL et al., 2002).*

La MC se traduit par une atrophie de l'intestin, généralement régressive après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiquestels que le seigle et l'orge *(MATUCHANSKY et al., 1999 ; CLOT et al., 2001 ; LAMIREAU et CLOUZEAU, 2008 ; MOUTERDE et al., 2008).*

Le facteur primaire de la MC est la prédisposition génétique, qui est exprimée par le gène DQ2 / DQ8 porté sur le chromosome 6 *(CELLIER, 2006).*

La pathogénie de la MC résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux, qui par l'intervention des molécules HLA induisent une réponse immune au niveau de la muqueuse intestinale. Sur la biopsie duodénojéjunale, on observe une atrophie villositaire entraînant une malabsorption. La présence dans le sérum des patients d'anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase permet le dépistage, en particulier des formes asymptomatiques, ainsi que la confirmation de la non résistance au régime sans gluten qui prévient les complications. *(BERTRAND, 2006).*

Actuellement, le seul traitement scientifiquement prouvé pour la MC est l'adhérence perpétuelle stricte du malade à un régime sans gluten. Ainsi, tous les aliments contenant le gluten de blé, de seigle et d'orge ainsi que leurs dérivés lui sont interdits. La surveillance de l'efficacité du régime sans gluten (RSG) est appréciée par l'amélioration des signes cliniques (très rapide) et biologiques : les anticorps anti-transglutaminase diminuent puis disparaissent après 6 à 12 mois de RSG bien suivi.

La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les cas à révélation tardive sont en constante augmentation. Cette maladie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. *(GRODZINSKYet al., 1994).*

Les études épidémiologiques récentes ont montré que 10‰ dans le monde entier souffre de la MC ; elle est l'une des intolérances alimentaires les plus communes *(BRIANI et al., 2008 ; CATASSI et FASANO, 2008 ; LERNER, 2010).*

En Algérie, nous ne possédons pas encore de données actuelles précises sur l'ampleur de la maladie. Il existe très peu de travaux relatifs à la MC. Les seules données à notre disposition sont celles de *BENATALLAH (2009)* dans l'est algérien. En 2003, la prévalence de

la MC a été estimée à 1,4‰ à Guelma, 1,7‰ à Mila et 0,88‰ à Khanchela.

Le but de notre travail est d'étudier quels sont les paramètres caractéristiques de cette maladie et Comment évolue le nombre de malades coeliaque à Tizi-Ouzou ?

<u>Chapitre I :</u> La maladie cœliaque

I. Maladie cœliaque

I.1. Historique

La maladie cœliaque (MC) existe depuis la naissance de l'agriculture au Moyen-Orient il y a dix mille ans. Nommée *koeliakos* par un médecin grec du *I^er^ siècle* de notre ère en raison de son lien avec l'abdomen, la pathologie est enfin étudiée de façon détaillée en *1888* par S*AMUEL GEE,* pédiatre londonien. Il l'a décrit comme l'apparition, chez l'enfant, de signes digestifs majeurs avec diarrhée chronique, fatigue extrême et troubles de la croissance. La cause alimentaire est recherchée dans les graisses, les aliments sources de glucides mais sans succès *(DOWD et al., 1974).* Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale qu'un médecin hollandais, *Willem Karel DICKE,* fait le lien entre le blé et la MC en 1950 *(GOMEZ, 2016).* En effet, pendant le conflit, les médecins constatèrent que l'état de santé des enfants s'est amélioré lors de la période de pénurie de blé aux Pays-Bas, pour que les symptômes réapparaissent lors de la réintroduction des farines et du pain dans l'alimentation. L'origine de l'intolérance au gluten ne laisse plus place au doute. En étudiant la composition du blé, *W.K. DICKE* et son équipe met en évidence le rôle majeur des gliadines.

D'autres céréales furent incriminées : l'orge, seigle, l'avoine et, plus récemment le kamut, l'épeautre et le tritical (croisement entre le seigle et le blé) *(GOMEZ, 2016).* Les séquences toxiques du gluten ont été démembrées depuis une dizaine d'années (plus de 100 peptides différents) *(MOUTERDE et al., 2008).* La présence d'anticorps circulants dans le sérum des malades a été objectivée en 1980. Neuf ans plus tard, *SOLLID* a identifié les antigènes *Human Leucocyte Antigen* (HLA – DQ2) et (HLA – DQ8) comme principaux facteurs de risque génétique de la maladie. Quant à l'identification décisive des anticorps dirigés contre la *transglutaminase* (TG), elle remonte à 17 ans, et a permis de faire des progrès pour comprendre la physiopathologie de la maladie et en poser le diagnostic.

Au cours des dernières années, de nouvelles données ont émergé sur pratiquement tous les aspects de la MC, y compris de nouvelles techniques d'imagerie et de nouvelles options de traitements *(FREEMAN, 2013).*

I.2. Définition

La MC est souvent plus connue sous l'appellation « intolérance au gluten » ou encore « sprue non tropicale ». Elle est liée à une réponse immunitaire inappropriée de l'organisme *(GOMEZ, 2016).* Elle est provoquée par l'ingestion de certaines protéines de la famille des prolamines qu'on retrouve dans de nombreuse céréales *(VENESSON, 2013).*

C’est une entéropathie auto-immune dans laquelle l’ingestion de gluten provoque chez les sujets génétiquement prédisposés des lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale. Il en résulte des troubles digestifs, aboutissant à des carences nutritionnelles diverses, accompagnés de troubles extra-digestifs. Dans ce cas, l’organisme sécrète des anticorps qui lysent ses propres cellules, en particulier celles du tube digestif *(GOMEZ, 2016)*. Elle se traduit, sur le plan histologique, par une atrophie villositaire (AV) intestinale avec augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE) CD3+ CD8+, exprimant de plus la molécule CD103 (αEβ7) qui favorise leur interaction avec l’épithélium *(GREEN et al., 2015)*.

I.3. Formes de la maladie cœliaque

I.3.1. Forme symptomatique ou classique

Chez les enfants, la MC est la cause principale de diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption chez le nourrisson. Elle débute peu de temps après l'introduction du gluten dans l'alimentation, c'est-à-dire entre 6 et 24 mois *(FASANO, 2005)*. L'abdomen se distend et augmente de volume. On observe des troubles du comportement : l'enfant est pâle, triste, apathique, irritable et prend du retard dans son développement psychomoteur. La peau devient sèche et les cheveux se cassent. La malabsorption entraîne une carence en vitamine D et en calcium, il s'ensuit donc un rachitisme. Dans les cas sévères, on peut retrouver des œdèmes par hypoprotidémie. Sur le plan biologique, on observe une anémie hypochrome due à une carence quasi-systématique en fer, et des carences en vitamines *(LACHAUX, 2006)*.

On diagnostique la maladie vers 5-7 ans lors d'une consultation pour selles abondantes mais peu fréquentes, des douleurs abdominales, ballonnements, des nausées et des vomissements. On peut noter aussi une anémie ferriprive, un retard de puberté chez l'adolescent, des symptômes neurologiques et des anomalies de l'émail *(FASANO,2005)*.

Chez l’adulte, cette forme concerne 20% des sujets atteints par la MC *(CELLIER et GROSDIDIER., 2001)*. Les symptômes typiques les plus fréquents sont une diarrhée avec stéatorrhée, un amaigrissement, une dénutrition, une asthénie et des douleurs abdominales. Parfois, on rencontre d'autres manifestations comme un surpoids, des œdèmes, une constipation, des nausées et vomissements et des ballonnements. La malabsorption entraîne des complications biologiques :

- anémie avec carence en fer, en folates ou en vitamine B12 ; allongement du temps de *Quick* et déficit des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X), hypoprotidémie et hypo-albuminémie ; déficit en calcium, magnésium et zinc *(FREXINOS et BUSCAIL., 2004)*.

I.3.2. Formes pauci-symptomatiques ou atypiques

Elles correspondent aux patients souffrant de symptômes gastro ou extra-intestinaux sans signe de malabsorption. Les patients atteints de carences nutritionnelles importantes ainsi que ceux présentant un unique symptôme (autres que la diarrhée et la stéatorrhée) sont inclus dans cette forme de maladie *(FREXINOS et BUSCAIL., 2004)*.

I.3.2.1. Symptômes digestifs mineurs

Parmi eux, on compte des symptômes identiques à ceux observés lors des troubles fonctionnels intestinaux, comme une diarrhée, des ballonnements ou des douleurs abdominales non spécifiques. Il faut penser à faire le diagnostic de la MC. Le plus fréquent des signes révélant la maladie est l'anémie par carence martiale ou par carence en folates ou en vitamine B12 *(FREXINOS et BUSCAIL.,2004)*.

I.3.2.2. Symptômes extra-intestinaux

Ils peuvent être secondaires à la malabsorption ou indépendants de celle-ci *(Tableau I)*.

Tableau I : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque (*VAHEDI et al., 2001)*.

Secondaires à la malabsorption	Indépendants de la malabsorption
Petite taille ; ostéopénie, douleurs osseuses ; fausse-couches récidivantes ; stéatose hépatique ; troubles génitaux ; anémie ferriprive ; crampes, tétanie ; alopécie ; neuropathie périphérique mixte.	Hypoplasie de l'émail dentaire; hypertransaminase voire hépatopathie sévère inexpliquée ; aptoises buccales récidivantes ; myasthénie ; psoriasis ; polyneuropathie ; troubles neurologiques (dépression, épilepsie, migraine, ataxie).

I.3.3. Forme asymptomatique ou silencieuse

Dans la forme silencieuse, on observe des lésions histologiques propres à la maladie et des anticorps anti-endomysium ou transglutaminase, alors que le sujet ne présente aucun symptôme ou simplement une anémie ferriprive. Ces formes peuvent être associées à d'autres maladies à caractère immunitaire telles que la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1 (DT1), une maladie auto-immune de la thyroïde, l'arthrite chronique juvénile *(PERETTI et al., 2004)*. Parmi ces maladies, seule la dermatite herpétiforme peut être guérie par le régime sans gluten (RSG) *(GREEN et BANA JABRI., 2003)*.

I.3.4. Forme de résistance au régime sans gluten

Les scientifiques définissent cette forme comme la persistance ou la récidive des symptômes de malabsorption et autres signes cliniques associés mais aussi la persistance ou la rechute d'une atrophie villositaire malgré le suivi strict d'un RSG sur une durée supérieure à un an. Le plus souvent, chez ces patients la sérologie est négative. Deux types de forme réfractaire sont décrits : le type I est lié à la présence d'un phénotype normal de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) ; le type II est lié à la présence d'une expansion clonale d'une population de LIE incohérente *(LUDVIGSSON et al., 2013)*.

I.3.5. Forme subclinique

Le terme subclinique est utilisé pour désigner les patients atteints de forme silencieuse ou non classique, mais aussi pour ceux présentant des signes cliniques ou biologiques en absence de symptôme. C'est pourquoi les spécialistes ont décidé de définir la forme subclinique comme une maladie se situant en dessous de seuil de détection clinique, ne présentant aucun signe ou symptôme suffisant pour établir un diagnostic dans la pratique *(LUDVIGSSON et al., 2013)*.

I.3.6. Forme potentielle

La forme potentielle désigne les patients présentant une muqueuse intestinale normale mais ayant un risque accrue de développer une MC du fait d'une sérologie positive des marqueurs spécifiques de la maladie (*LUDVIGSSON et al., 2013)*.

I.3.7. Forme latente

Les chercheurs ont dénombré pas moins de cinq définitions de la MC latente : une sérologie positive avec une muqueuse normale ou une absence d'atrophie villositaire. Une muqueuse normale chez des patients soumis à un RSG mais qui ont eu ou auront une muqueuse intestinale non physiologique. Une équivalence du non-diagnostic de la maladie. La présence d'une autre pathologie auto-immune (AI) précédant la MC. Une muqueuse normale, une sérologie négative, associées à la présence d'autres anomalies comme par exemple une augmentation de la perméabilité intestinale *(VENESSON, 2013)*.

Dans cette forme, des anticorps dirigés vers la transglutaminase sont détectés, mais aucune lésion au niveau de l'intestin et aucun symptôme digestif. Dans ce cas, il semble que l'organisme parvient à contenir temporairement l'évolution de la maladie, à ce stade, l'exclusion du gluten est envisageable, car le malade est bien porteur des gènes HLA

(DQ2/DQ8) donc le risque de développer des maladies auto-immunes augmente *(VENESSON, 2013)*.

I.3.8. Forme auto-immune

Ce terme est employé pour décrire une sérologie d'anticorps (Ac) *anti-transglutaminase tissulaire* 2 (anti-Tgt 2) ou anti-endomysium positive à deux reprises, ce qui conduira à la réalisation d'une biopsie intestinale. Dans certains cas cette biopsie n'est pas effectuée *(CAIO et al., 2019)*.

I.3.9. Forme séronégative

Cette forme ne figure pas dans la classification d'*Oslo*. En effet, récemment des études ont employé ce terme pour définir qu'aucun marqueur sérologique n'est détectable mais avec une présence de signes cliniques de malabsorption sévère. *(LUDVIGSSON et al., 2013)*.

Tous les experts sont d'accord sur l'image de l'iceberg cœliaque *(Figure 1)*, qui illustre la difficulté à estimer la prévalence de la maladie cœliaque. Il représente l'ensemble de la population exprimant la susceptibilité génétique à la maladie cœliaque, soit les haplotypes HLA DQ2 ou HLA DQ8 *(BIGARE, 2016)*.

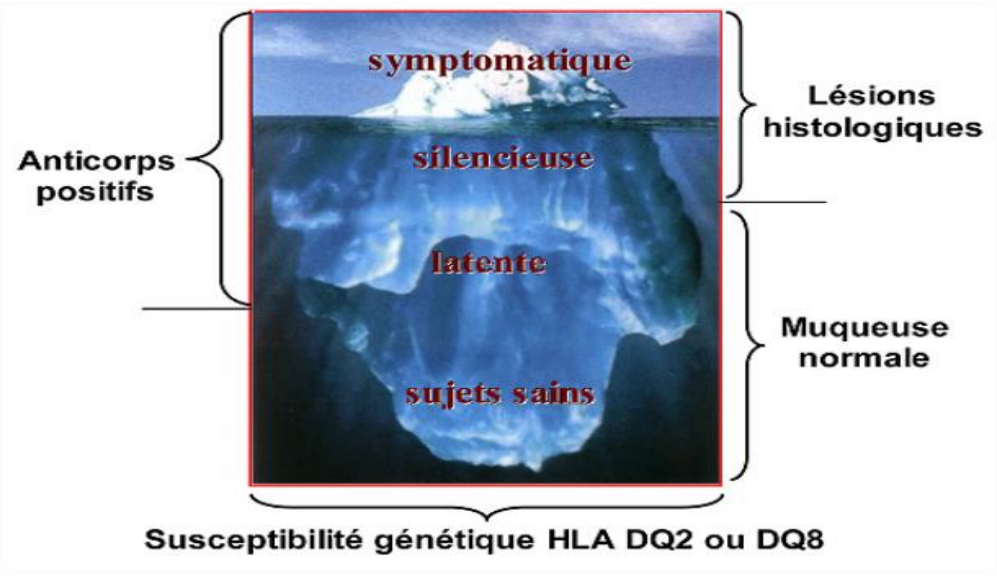


Figure 1 : Modèle de l'iceberg de la maladie cœliaque *(OLIVES, 2013)*.

Tous ces sujets ne développeront pas la MC c'est pourquoi le bas de l'iceberg représente les sujets sains. Puis des personnes vont développer des auto-anticorps positifs à la maladie mais sans symptômes et sans lésion histologique de la muqueuse intestinale (forme latente). Puis encore d'autres personnes présenteront, en plus des anticorps, des lésions

histologiques de la muqueuse intestinale mais toujours sans symptôme (forme silencieuse). Ces deux formes représentent le nombre total de cas non diagnostiqués et sont donc représentées immergées *(BIGARE, 2016).*

Enfin les personnes qui associent la susceptibilité génétique à la MC, les anticorps positifs, les lésions intestinales et les symptômes de la MC, c'est la forme symptomatique (active). Il s'agit de la seule partie visible de l'iceberg ; elle représente le nombre de cas cliniquement diagnostiqués, soit 1/2500 à 1/3000 *(BIGARE, 2016).*

I.4. Epidémiologie

La carte épidémiologique de la MC a changé au fil du temps. En effet, considérée autrefois comme une maladie rare, elle est actuellement décrite partout dans le monde. On note aussi qu'au cours de ces 30/40 dernières années, il existe une augmentation des nouveaux cas diagnostiqués, sans que l'on puisse donner une explication à cet état de fait. En effet, la MC touche environ 1% de la population mondiale *(CATASSI et al., 2015).* La plus haute prévalence au monde a été décrite dans la population sahraouie (5,8%) *(Figure 2).* ***CATASSI et al., (2015)*** expliquent que ces chiffres énormes seraient probablement le résultat de facteurs génétiques liés à ce peuple.

Figure 2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde en pourcentage *(LIONETTI et al., 2015).*

La prévalence de la maladie dépend des critères de diagnostique utilisés. Elle n'est que de 1/1000 à 1/2000 si l'on considère uniquement la forme symptomatique classique, mais en prenant en compte la séroprévalence globale, elle est bien plus fréquente, les études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de MC diagnostiquée il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués *(REWERS, 2005).*

En effet, la prévalence est estimée à environ 1/100 en Europe *(MALAMUT, 2012 ; CATASSI et al., 2015),* aux Etats-Unis *(HILL et al., 2000 ; FASANO et al., 2003),* en

Amérique latine *(GANDOLFI et al., 2000 ; DE FREITAS et al., 2002)*, et en Australie *(USSHER et al., 1994 ; HOVEL et al., 2001)*.

Elle augmente avec l'âge, dépassant 2% après 50 ans. La fréquence de la MC varie selon l'origine ethnique. Et la majorité des formes atypiques ou silencieuses restent non diagnostiquées *(LAMIREAU et al., 2015)*.

Des chiffres proches de ceux de l'Europe, des Etats-Unis sont retrouvés en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Inde. En revanche la MC est quasiment inconnue en Asie du Sud Est et en Afrique Noire, probablement à cause des différentes coutumes alimentaires *(MALAMUT et CELLIER., 2012)*. Selon *(BOUDRAA et al., 1996 ; BOUDRAA et TOUHAMI., 1997)* dans les pays maghrébins l'incidence et de 1,2‰ naissances vivantes en Tunisie à comparer à 1,3‰ chez les maghrébins de souche résidant en région Midi-Pyrénées (France).

Dans les pays occidentaux, la prévalence de la MC se situe entre 0,7 et 2% dans la population générale ; elle est de 3 à 6% chez les diabétiques de type 1 ; elle est de 10 à 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque ; de 3 à 15% chez les sujets ayant une anémie ferriprive ; de 1 à 3% en cas d'ostéoporose *(DUBE et al., 2005)*.

La prévalence de la MC varie d'un pays à l'autre, en raison de facteurs génétiques et environnementaux *(JADOUL, 2003)*. Elle a augmenté ces dernières années en raison d'une meilleure identification de la maladie et de ses désordres associés *(NIEWINSKI, 2008)*.

En Algérie, la prévalence reste toujours méconnue. Les informations fournies sont celles de (*BOUDRAA et al., 2008*), qui ont signalé la prévalence de cette maladie dans l'est Algérien *(Tableau II)* **;** la prévalence à Tizi-Ouzou sera détaillée dans le chapitre IV qui sera consacré au données statistiques recueillis au CHU de Tizi-Ouzou.

Tableau II : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien *(BOUDRAA et al., 2008)*.

Wilaya	Prévalence en %
Guelma	1,4
Khenchla	0,88
Mila	1,7

La MC a deux pics de fréquence, avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte (entre 20 et 40 ans). Il existe une nette prédominance de la MC chez la femme, en particulier chez l'adulte jeune *(DIXIT et al., 2014)*. Dans la plupart des études, la population féminine représente 60 à 70% des cœliaques diagnostiqués *(SCHAPEPERT et al., 2006)*.

L'incidence de la MC a été multipliée par 5 au cours des 25 dernières années, probablement lié à une meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques de dépistage *(CATASSI et al., 2014 ; LAMIREAU et al., 2015).*

I.5. Facteurs de risque

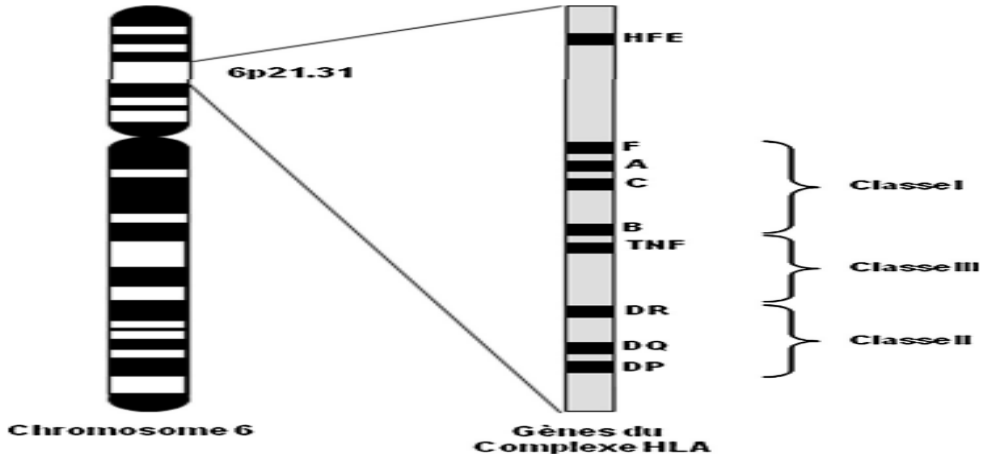
La MC est une maladie chronique multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux *(BERTRAND et al., 2006).*

I.5.1. Facteurs génétiques

I.5.1.1. De la région HLA

La maladie est étroitement liée au HLA. Des études de concordance entre jumeaux et la constatation d'agrégation familiale ont permis de suspecter le phénomène de prédisposition génétique. La fréquence de la MC chez les parents de premier degré de sujets atteints est de 10%, et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70% à 90% (*POLENKO, 1981)* Cette concordance imparfaite pour les antigènes HLA montre l'intervention d'autres facteurs génétiques encore mal connus.

La MC est particulièrement liée aux antigènes HLA de classe II qui sont codés par les gènes de la région HLA-D du chromosome 6, comprenant trois sous-régions : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR *(Figure 03) (ROUJON et al., 2011).*



Plus de 90% des patients atteints de maladie cœliaque expriment une molécule du système HLAII de type DQ2 (ou plus rarement DQ8 chez 5 à 10% des cas), alors que cette molécule n'est présente que chez 20 à 30% des sujets sains. La présence de ces groupes ne signifie pas, pour autant être porteur de la maladie car ils sont retrouvés chez environ 30% des individus dans la population générale (*ROUJON et al., 2011).* La recherche suggère que, bien

qu'ils soient des éléments clés pour la pathogenèse de la MC, les haplotypes HLA à eux seuls sont responsables d'environ 35–40% de la prédisposition génétique *(ABADI et al., 2011).*

I.5.1.2. En dehors de la région HLA

En plus du complexe HLA, il existe d'autres facteurs de l'apparition de la MC. Il s'agit du gène *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4), porté sur le chromosome 2, cette protéine 4 est impliquée : dans la régulation et l'activation des LT (*CERF-BENSUSSAN et JABRI., 2001)* ; du polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10). Le *facteur de nécrose tumorale* α *et β* (TNF-α) et le (TNF-β) intervient aussi dans la maladie. Les IL-10 aux propriétés anti-inflammatoires, seraient moins produites chez un patient atteint de la MC que chez un individu sain, ce qui pourrait augmenter la gravité de la maladie. (*CERF-BENSUSSAN et JABRI., 2001)*. Des gènes associés au développement du DT1 (*NION-LARMURIER et al., 2009).*

I.5.2. Facteurs environnementaux

L'agent exogène est le gluten, composant protéique des farines de blé, de seigle, d'orge et d'avoine. Les produits toxiques au cours de la MC sont les fractions prolamines du gluten. Les fragments immunogéniques sont caractérisés par leur richesse en glutamine et en proline qui résistent à la dégradation enzymatique *(MOUTERDE et al., 2008).*

D'autres facteurs environnementaux probablement infectieux, viraux et/ou bactériens encore mal connus, sont susceptibles de déclencher la phase active de la maladie. Ces infections intestinales virales (adénovirus, rotavirus) augmenteraient l'expression d'HLA DQ et la concentration de la transglutaminase tissulaire (TGt) *(MOUTERDE et al., 2008).*

I.5.2.1 Relation entre la consommation de blé et la fréquence des haplotypes HLA

On constate à l'aide de ces cartes *(Figures 4 et 5)* qu'il y a une prévalence plus élevée des allèles DQ8 et DQ2 là où la consommation du blé est très élevée *(Figure 6*), et donc une prévalence plus élevée de la MC comme en Europe, en Afrique et en Inde en comparaison avec les régions du monde où la consommation du blé est moindre. De plus la présence de l'haplotype HLA DQ2 dans le monde (0 à 28%) est supérieur à celle de l'haplotype HLA DQ8 (1 à 8 %), en raison d'une sélection positive de cet allèle, qui s'explique par le fait qu'il ait représenté un facteur protecteur contre le développement de caries dentaires à l'époque où les moyens de prévention n'existaient pas *(LIONETTI et al., 2015).*

Figure 4 : Fréquence de l'haplotype HLA DQ8 dans le monde en % (*LIONETTI et al., 2015).*

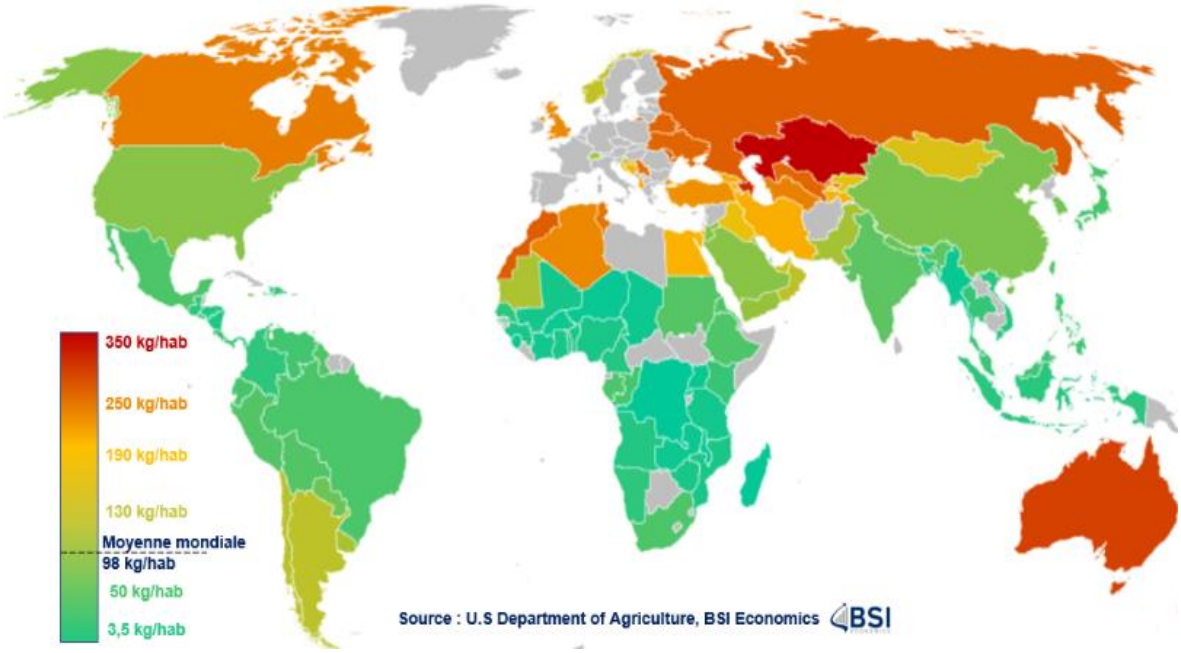


Figure 6 : consommation moyenne de blé entre 2010 et 2021 (en Kg/ habitant).

I.5.3. Autres facteurs influençant l'apparition de la maladie cœliaque

La MC peut survenir à tout âge, la maîtrise totale des mécanismes de son apparition révèlera certainement l'implication des facteurs environnementaux *(Figure 11)*. Les facteurs plausibles selon les chercheurs sont :

- l'absence d'allaitement maternel ; ou bien l'allaitement artificiel qui fragilise la barrière intestinale pendant la petite enfance *(VENESSON, 2013)* ;
- la quantité et l'âge d'introduction du gluten jouent un rôle important. L'introduction du gluten avant 3 mois ou après 7 mois est associée à une augmentation de la prévalence de la MC sous toutes ses formes. Les conseils actuels sont de l'introduire en faible quantité entre 4 et 6 mois pendant la poursuite de l'allaitement maternel *(SZAJEWSKA et al., 2012)*;
- les infections intestinales, notamment à adénovirus et à rotavirus qui altèrent la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, entraineraient une augmentation de la perméabilité, de l'expression d'HLA DQ et de la concentration de TGt, favorisant ainsi le développement de la maladie *(SZAJEWSKA et al,. 2012);*
- la composition quantitative et qualitative du microbiote intestinal semble jouer un rôle, puisque les enfants nés par césarienne présentent un risque accru de développer une MC par rapport aux enfants nés par voie basse (la qualité de la première colonisation bactérienne a un rôle crucial dans le façonnement et le développement du système immunitaire. L'enfant né par césarienne aura un microbiote composé de bactéries présentes sur la peau maternelle et dans l'environnement hospitalier alors que l'enfant né par voie naturelle sera colonisé par des bactéries (*Lactobacillus*) retrouvées dans les parties génitales de la mère). Les patients qui ne suivent pas un RSG présentent une augmentation de concentration intra-luminale des espèces bactéroïdes et une diminution des bifidobactéries *(BEAUDOUIN et al., 2007) ;*
- une exposition à la gliadine *in utero* ou via le lait de mère, par les facteurs immuno-modulateurs du lait maternel (TNF-α ; les IL …) peut causer une fausse couche, problèmes dans le développement de la structure osseuse du bébé et de l'anémie, risque élevé d'une naissance prématuré, ces risque sont beaucoup plus élevés chez une femme non diagnostiquée *(SZAJEWSKA et al,. 2012)*.

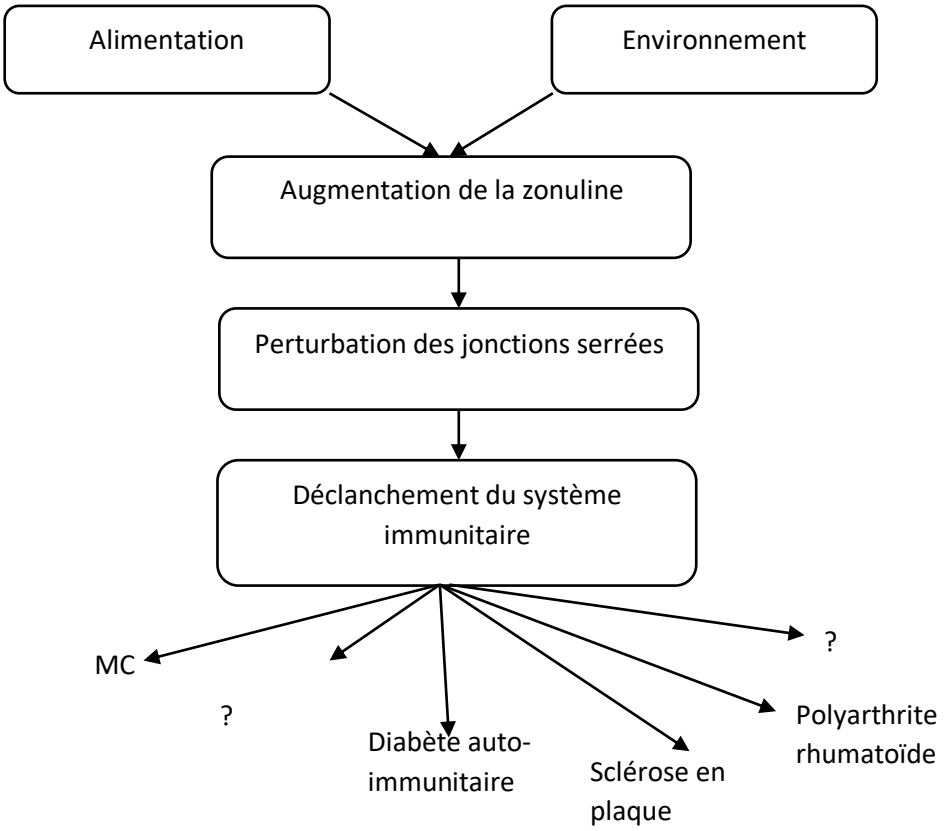


Figure 7 : Les facteurs déclenchent le système immunitaire *(VENESSON, 2013)*.

I.6. Physiopathologie

La MC survient chez des patients génétiquement prédisposés exprimant une molécule du système HLA II de type DQ2 ou DQ8. Ces molécules sont exprimées sur les cellules présentatrices d'antigènes : principalement les macrophages ; les cellules dendritiques (CD) ; et les lymphocytes B (LB). Les peptides toxiques du gluten résistent à l'action des enzymes digestives grâce à leur haute teneur en proline et glutamine. La digestion donne des polypeptides riches en acides aminés proline et glutamine, qui parviennent intacts au contact de la muqueuse intestinale, ces fragments sont alors absorbés par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la TGt dont ils sont des substrats à cause de leur richesse en glutamine *(MALAMUT et al., 2012).*

Le passage des peptides (de gliadines) à travers la paroi intestinale peut se concevoir de différentes manières :

- par voie transcellulaire c'est-à-dire que les peptides du gluten passent à travers les entérocytes chez les personnes dont la muqueuse est enflammée ;

- par voie paracellulaire lorsque les peptides passent à travers les jonctions serrées des entérocytes ;
- de plus, chez les malades cœliaques on retrouve une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale conséquence de l'inflammation.
(OLIVES et JEAN-PIERRE., 2013).

I.6.1. Franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine

Au niveau de la paroi épithéliale, la gliadine se fixe à un récepteur le CXCR3 membranaire qui déclenche la production de *zonuline* protéine libéré par les entérocytes qui ouvre les jonctions serrées, augmente la perméabilité intestinale et le passage paracellulaire notamment de la gliadine. Le passage transcellulaire quant à lui est médié notamment par les immunoglobulines A (IgA). Le complexe IgA-gliadine se fixe sur les récepteurs membranaires CD71 à la surface des cellules épithéliales et déclenche le passage transcellulaire de la gliadine. Dans la MC, la réaction immunitaire positionne ce récepteur CD71 au mauvais endroit (coté apical des cellules épithéliales dans le cas normal il est sur les côtés) ce qui permet le passage de la gliadine *(Figure 8) (GUJRAL et al., 2015)***.**

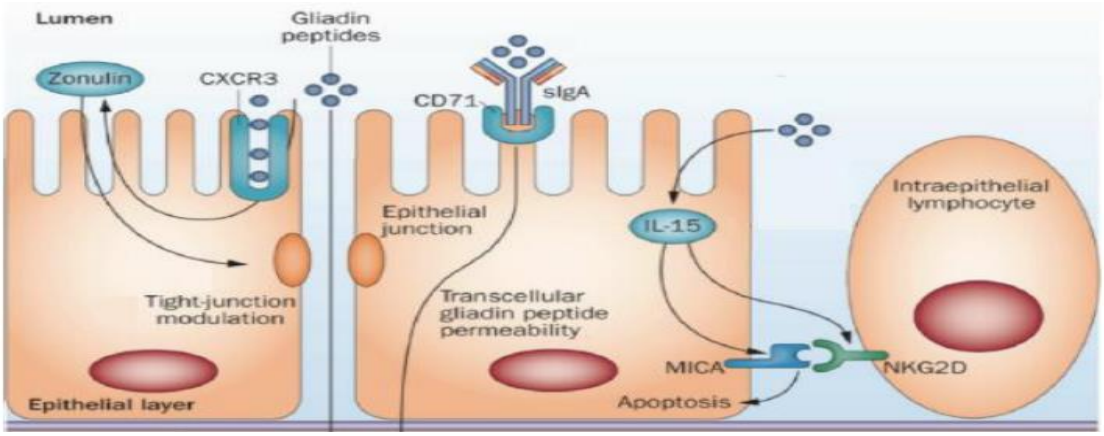


Figure 8 *:* Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinal (*NARDINE, 2017).*

Une surproduction d'interleukine 15 (IL15) favorise aussi la liaison des lymphocytes intraépithéliaux avec les cellules épithéliales grâce à la jonction Molécule Intercellulaire d'Adhésion (MICA) et récepteur activateur des cellules Natural Killer (NKG2D) (MICA-NKG2D) ce qui déclenche l'apoptose donc la mort des cellules de la paroi intestinale et augmente la perméabilité intestinale. Après avoir traversé l'épithélium digestif par voie transcellulaire et paracellulaire, la gliadine arrive alors dans le chorion (lamina propria) *(GUJRAL et al., 2015).*

I.6.2. Formation du complexe gliadine-transglutaminase dans la lamina propria

Une fois que les fragments peptidiques non digérés issus du blé, du seigle et de l'orge sont transportés vers la lamina propria, ils sont soumis à une désamidation par TGt2 qui transforme la glutamine en glutamate introduisant ainsi des charges négatives qui ont une forte affinité de liaison pour HLA -DQ2 et -DQ8 sur des cellules présentatrice d'antigène.

La TGt2 appartient à une famille d'enzymes de transamidation dépendantes du calcium qui catalyse des réticulations covalentes et irréversibles de protéines exprimées dans tous les types cellulaires. Dans une forme fermée inactive, TGt2 est située au niveau intracellulaire et est enzymatiquement inactive. Pour des raisons qui sont encore mal comprises, TGt2 est transportée et sécrétée au niveau extracellulaire, où avec la présence de calcium, elle acquiert une forme réduite ouverte, enzymatiquement active. Dans des conditions physiologiques normales, TGt2 est alors rapidement inactivée par oxydation.

Alors que dans un environnement réducteur tel que celui rencontré lors de l'apparition d'une d'inflammation, TGt2 extracellulaire reste active *(Figure 9) (DINIRO et al., 2012)*.

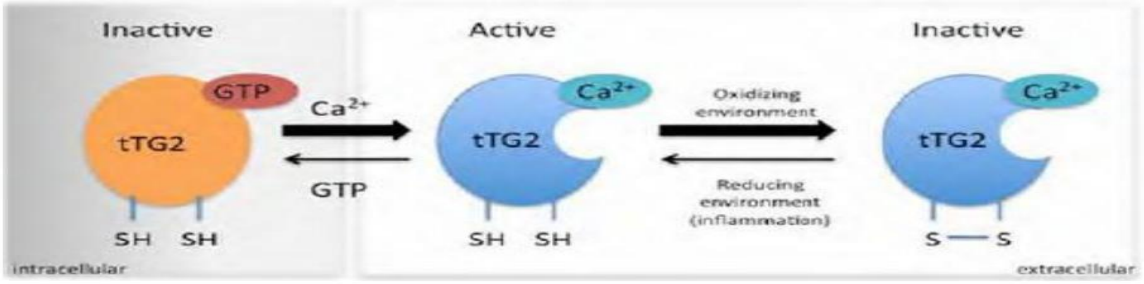


Figure 9 : Etats actif et inactif de la transglutaminase tissulaire (*DINIRO et al., 2012).*

I.6.3. Fixation des peptides du gluten sur les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8

Après action de la TGt2, le gluten désamidé présente de nouvelles charges négatives, qui vont interagir préférentiellement au niveau de la poche à peptide des molécules DQ2 et DQ8 qui renferment des acides aminés chargés positivement. Les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 ont une conformation différente et ne fixent pas les mêmes enchainements d'acides aminés.Ainsi la molécule HLA DQ2 fixe un AA proline dans sa poche P1 tandis que la poche P1 de la molécule HLA DQ8 accueille un AA glutamine. Des différences sont également à noter au niveau des poches P4 et P9 *(Figure 10) (JABRI et al., 2009).*

Les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 ayant une grande affinité pour fixer les AA proline et glutamine constitue la raison pour laquelle les peptides du gluten se lient préférentiellement et explique la très forte relation génétique avec la MC *(JABRI et al., 2009).*

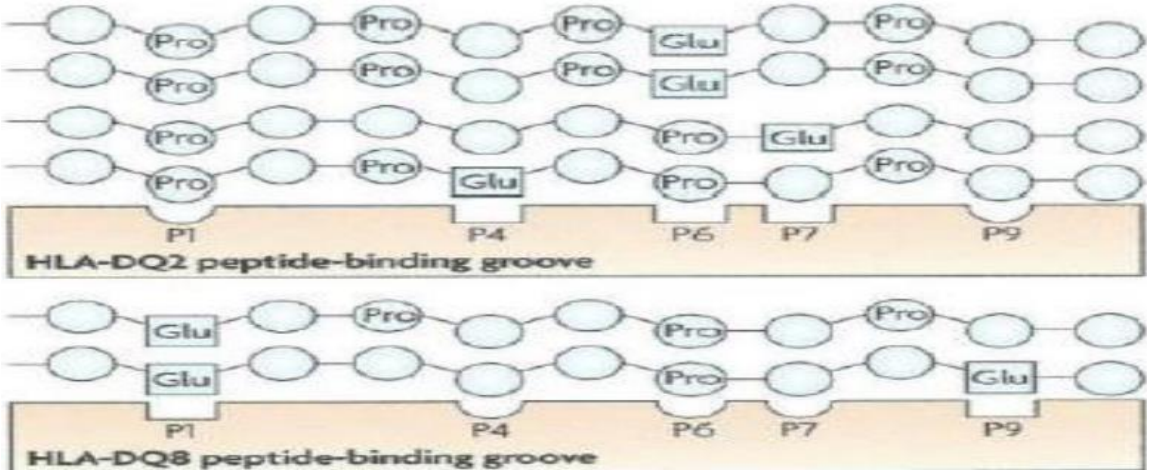


Figure 10 : Influence de l'haplotypes HLA dans la liaison du gluten aux cellules présentatrices d'antigènes *(JABRI et al., 2009)*

I.6.4. Formation du complexe gliadine-transglutaminase-HLA II et présentation par les macrophages aux lymphocytes T CD4 +

Le complexe transglutaminase-gliadine déamidée-antigènes du classe HLA II est ensuite présenté aux lymphocytes T CD4+ spécifiques du chorion, qui vont être activés. Les lymphocytes T CD4+ vont activer le récepteur cellulaire T et induire une réponse en cytokines de type lymphocytes T helpe (Th2) avec sécrétion d'interleukines. Cette réponse entraîne la production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase par stimulation des LB et des plasmocytes *(WEBER, 2012).*

I.6.5. Déstructuration de la matrice extracellulaire par les métalloprotéines

Des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF-α et interférons sont produites par les lymphocytes T CD4+. Elles peuvent activer des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques CD8+ et recruter des cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages. Les lésions entérocytaires en sont la conséquence. Les macrophages vont synthétiser des métalloprotéines qui vont déstructurer la matrice extracellulaire. Les fibroblastes permettent l'augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR par amplification de la production de transglutaminases. L'architecture de la muqueuse entérocytaire est modifiée, il s'en suit l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes *(WEBER, 2012).*

D'après la physiopathologie ainsi décrite, les caractéristiques d'une maladie auto-immune sont réunies : la gliadine qui est l'antigène stimulant, le complexe HLA-DQ de classe II, et l'auto-antigène qui est la transglutaminase *(WEBER, 2012).*

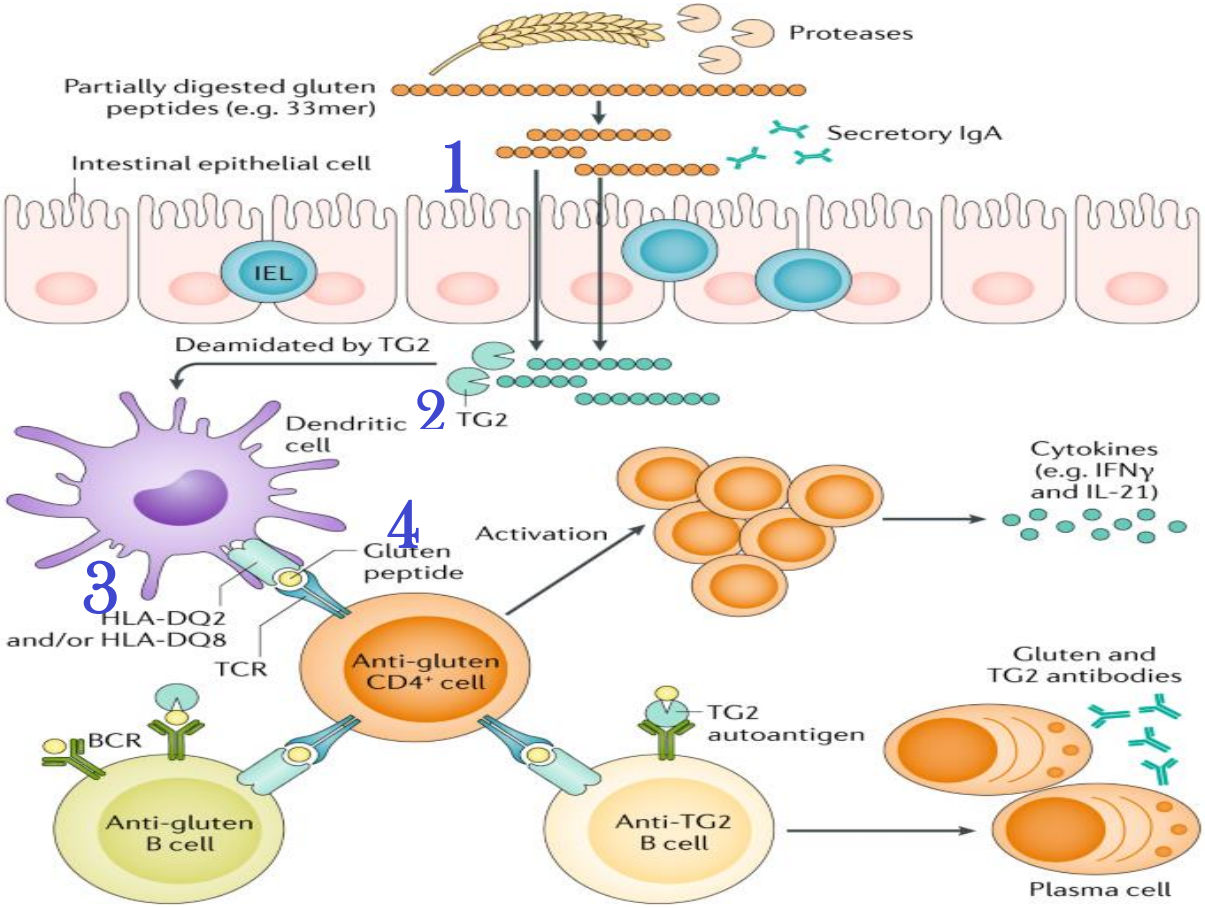


Figure 11 : Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la destruction des villosités intestinales au cours de la MC *(GODAT et al., 2013).*

1- Franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine

2- Formation du complexe **gliadine –TGt 2** dans la lamina propria

3- Fixation des peptides du gluten sur les molécules **HLA DQ2/DQ8**

4- Formation du complexe **gliadine- TGt-HLA II + présenter aux LT CD4+** par les CPA

5- Activation des LB = Production Anti-coprs spécifique (**Anti-gliadine, Anti-TGt, Anti-Endomysium**) et Production de cytokines (TNF-α) par LT CD4+

6-Déstruction de la matrice extracellulaire Par NK/ macrophage = Atrophie Villositaire = perméabilité intestina

En résumé : Les différentes étapes du mécanisme de physiopathologie de la maladie

1- franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine ;

2- formation du complexe gliadine-transglutaminase dans la lamina propria : désamination de la gliadine et augmentation de son immunogénicité ;

3- formation du complexe gliadine-transglutaminase-HLA II et présentation par les macrophages aux lymphocytes T CD4 + ;

4- activation des lymphocytes T CD4 + ;

5- activation des plasmocytes à IgA de la muqueuse : formation d'anticorps anti-endomysium et sécrétion de cytokines (dont les interleukines IL 8) ;

6- activation par les IL 8 des macrophages qui synthétisent les métalloprotéines ;

7- déstructuration de la matrice extra-cellulaire par les métalloprotéines : hypertrophies des cryptes ;

(WEBER,2012).

I.7. Symptômes

Le spectre clinique de la MC est large, cependant beaucoup de patients ont peu ou pas de symptômes gastro-intestinaux, tout en présentant des caractéristiques extra intestinales, comme la dermatite herpétiforme, l'anémie, l'ostéoporose, l'infertilité et des problèmes neurologiques *(ALAEDINI et al., 2005)*. Il est donc plus approprié de considérer la MC comme un désordre multi-systémique, plutôt que gastro-intestinal *(BOWER et al., 2007 ; BRIANI et al., 2008 ; MARY et NIEWINSKY, 2008)*. La maladie se traduit également souvent par des symptômes généraux ou par le déclenchement d'autres maladies auto-immunes en raison d'un intestin poreux *(VENESSON, 2013)*. Une multitude de symptômes extra-digestifs sont possiblement retrouvés dans le (*Tableau III)*.

Tableau III *:* Manifestations de la MC *(GODAT et al., 2013).*

Gastro-intestinales	•Diarrhée, stéatorrhée ; flatulence ; distension ; perte de poids; anorexie ; douleur abdominale ; nausée ; vomissement ; constipation ; stomatite aphteuse.
Dermatologiques	• Œdèmes périphériques ; Dermatite herpétiforme ; hyperkératose folliculaire ; dermatite atopique ; Disparition des plis cutanés ; pétéchies ; ecchymoses.
Endocrinologiques et nutritionnelles	• Hyperparathyroïdisme secondaire ; Déficit en calcium, protéine, magnésium, albumine, fer , vitamine (A,B,D,E,K) ; Aménorrhée ; infertilité ; impuissance.
Hématologiques	• Hyposplénisme avec thrombo- cytose, corps de Howell-Jolly ;Dyscrasie, hémorragie, hématurie ; Anémie.
Hépatiques	• Perturbation des transaminases ; Fibrose hépatique ; cirrhose.
Musculaires	• Atrophie ; tétanie ; faiblesse.
Neuropsychiatriques	• Trouble de la thymie ; dépression ; céphalées ; Trouble visuel ; Neuromyopathie périphérique ; ataxie ; maladie démyélinisante centrale ; épilepsie.
Pulmonaire	• Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Pédiatrique	• Trouble de la croissance staturo-pondérale.
Rénale	• Glomérulopathie à IgA.
Rhumatologiques	• Ostéoarthropathie ; ostéopénie ; ostéoporose ; ostéomalacie.
Autres	• Défaut émail dentaire ; Etat fébrile ; Aphtes buccaux.

Les formes de la MC se présentent selon l'âge du diagnostic. En effet, un syndrome de malabsorption chez l'enfant se traduit par un retard de croissance. La forme pédiatrique la plus classique associe habituellement une diarrhée chronique ; faiblesse et une malabsorption. Lorsqu'on constate un ralentissement de la croissance on envisage que c'est la MC. Chez l'enfant plus âgé, la maladie peut être moins symptomatique et se traduit par un retard de la puberté, une anémie, des anomalies de l'émail dentaire. Chez l'adulte, il existe plus fréquemment des formes atypiques ou peu symptomatiques *(GOMEZ, 2016).*

I.8. Maladies associées

Le rapport causal entre la MC et d'autres désordres auto-immuns est toujours une issue controversée (*Tableau V)*. Les deux théories les plus accréditées proposent :

-cette association est secondaire à un fond génétique commun prédisposant à la MC et la maladie AI associée.

-ou une MC non traitée mène au début d'autres désordres auto-immuns chez les individus génétiquement prédisposés.

(CATASSI et FASANO, 2008).

Tableau IV : Maladies associées à la maladie cœliaque (*POWELL, 2008*).

Maladies Gastro-intestinales	**Maladies du foie :** Cirrhose biliaire primaire ; Hépatite auto-immune ; cholangite auto-immune ; aminotransférases élevées **Autres :** Syndrome de l'intestin irritable ; Colite microscopique et ulcérative ; Gastrite ; Maladie de crohn.
Désordres endocriniens	-DT1; Athyroïdie auto-immune ; Maladie d'Addison.
Désordre neurologiques	- Neuropathie ; Ataxie cérébelleuse ; Epilepsie.
Maladies de la peau	- Dermatite hérpetiforme ; Alopécie.
Troubles musculo-squelettiques	- Syndrome de Sjogren ; Arthrite ; Ostéoporose / hypoplasie dentaire d'émail ; fatigue chronique.
Désordre cardiaques	- Cardiomyopathie dilaté idiopathique ; Myocardite auto-immune.
Désordres hématologiques	- Insuffisance de fer.
Désordre génétique	- Syndrome de Down ; Syndrome de Turner

I.9. Diagnostique

Le diagnostic de la MC repose sur trois critères *(GOMEZ, 2016)* :

- les données cliniques : les symptômes vus précédemment ;
- les données sérologiques ;
- les données histologiques (biopsie).

I.9.1. Diagnostic sérologique

I.9.1.1. Anticorps recherchés

Quatre anticorps peuvent être recherchés pour le diagnostic sérologique (*Tableau V) :*

Tableau V : Comparaison des anticorps intervenant dans la MC *(WEBER, 2012).*

anticorps	Technique de détection	Isotype	Sensibilité% (intervalle)	Spécificit% (intervalle)	remarques
Anti-endomysium	Immunofl-uorescence directe	IgA	>90%	95%	Onéreux, lecture subjective au microscope
Anti-réticuline	Immunofluor-escence indirecte		médiocre	excellente	Plus utilisé
Anti-Transglutaminase	ELISA	IgA IgG	>90%	99%	Simple et automatisable
Anti-gliadine	ELISA	IgA IgG	53-100 57-100	65-100 42-98	Peu spécifique

I.9.1.1.1. Immunoglobulines A anti-transglutaminase tissulaire (IgA TGt2)

Ils sont formés suite à l'action du système immunitaire (SI) sur le gluten ingéré puis modifié par la TGt 2 *(VENESSON, 2013).* Ce dosage est très fiable, et de moindre coût *(GOMEZ, 2016)* ; la TGt 2 est nécessaires à l'initiation de la destruction des villosités intestinales *(VENESSON, 2013). Il* est recherché beaucoup plus chez les sujets âgés de plus de 2 ans *(VAN DER WINDT et al., 2010).*

I.9.1.1.3. Immunoglobulines A anti-gliadine (IgA AGA) et les IgA anti-peptide de la gliadine désamidée (IgA-DGP).

Chez les patients âgés de moins de 2 ans, les IgA-DGP sont recherchés *(HUSBY et al., 2012).* Les Immunoglobulines A anti-gliadine (IgA-AGA) sont moins spécifiques. Ils sont cependant importants dans le diagnostic des quelques maladies associées*(VENESSON, 2013).*

I.9.1.1.4. Immunoglobulines A sériques (IgA totaux)

Un des rôles des IgA est de protéger les muqueuses des infections. Or les personnes qui possèdent HLA-DQ2 ont fréquemment un déficit en IgA. Lorsque c'est le cas, les dosages IgA-Ttg, d'IgA EMA et d'IgA AGA sont faussés et il faudra alors doser les immunoglobulines G (IgG tTG, IgG EMA, IgG AGA) qui sont plus élevées chez les personnes déficitaires en IgA *(CATALDO et al., 2000 ; VENESSON, 2013).*

Le premier diagnostic en cas de suspicion de la maladie, est la recherche des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium. Elle doit être réalisée à jeun et sans exclusion de gluten dans l'alimentation *(WEBER, 2012).*

I.9.1.2. Groupage HLA-DQ2/DQ8

On peut, dans certains cas faire un groupage HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Si ces gènes sont absents, il y a très peu de risques que les sujets développent une MC *(WEBER, 2012).*

I.9.1.3. Test rapide : BIOCARD Celiac Test

BiocardTM Celiac Test est un test à faire chez soi, rapide, simple et fiable pour la détection des anticorps IgA anti-transglutaminase associés à la maladie coeliaque à partir d'une goutte de sang. Le *BiocardTM Celiac Test* peut être utilisé comme une aide au diagnostic de la maladie coeliaque mais le diagnostic final doit être confirmé par un médecin. Pendant un RSG, le niveau d'auto-anticorps de la MC va diminuer. La quantité d'anticorps de la MC deviendra indétectable au plus tard 6 mois après un changement de régime. Par conséquent, vous aurez un résultat de test négatif si vous suivez un RSG. Ainsi ce test est un bon outil pour surveiller l'effet d'une alimentation sans gluten. Il nécessite seulement 1 goutte (10µl) de sang prélevée à l'extrémité d'un doigt et il peut être effectué et évalué en environ 5 minutes, le prélèvement est pratiquement indolore, son mode d'emploi est expliqué dans *l'annexe 1 (BELHACENE et al., 2018).*

I.9.2. Diagnostic histologique (biopsie intestinale)

I.9.2.1. Structure de la paroi intestinale

La paroi du tube digestif varie avec chaque segment, suivant les besoins physiologiques des régions, mais présente des caractéristiques communes. Ainsi, elle peut toujours être décrite en 4 tuniques qui sont de l'intérieur (face à la "lumière") à l'extérieur (*Figure 12) (FREXINOS, 1988),*

I.9.2.2.1. La muqueuse

La muqueuse est la couche la plus superficielle et la structure la plus variable *(THOMSON et SHAFFER., 2003 ; CHANTAL, 2011)* Elle comporte :

- la lamina propria, ou chorion : un tissu de soutien de l'épithélium intestinal

- la musculaire muqueuse : une fine couche de muscles lisses longitudinaux générant les mouvements locaux et le repli de la muqueuse *(LEE et al., 1988).*

- l'épithélium de revêtement : constitué d'une couche cellulaire reposant sur la lamina propria et comporte généralement un mélange de cellules épithéliales *(EL HOMSI, 2007).*

La couche épithéliale de la muqueuse peut être divisée en régions à villosités et à cryptes. La muqueuse comporte les villosités intestinales, expansions vers la lumière, avec un axe villositaire tapissé par l'épithélium de surface. Les glandes ou crypte sont invaginées en formes de doigts vers la paroi musculaire (*EL HANNACH, 2010)*.

I.9.2.2.2. La sous-muqueuse

Elle est composée d'un tissu conjonctif plus dense contenant des vaisseaux sanguins et un réseau de nerfs parasympathiques, le *plexus de Meissner* qui commande la motilité du tube digestif *(THOMSON et SHAFFER., 2003 ; CHANTAL, 2011).*

I.9.2.2.3. La musculeuse

La musculeuse est composée de deux couches de fibres musculaires externes et internes séparées par des cellules ganglionnaires du *plexus myentérique* (*plexus d'Auerbach)* assurent l'innervation végétative du tube digestif *(THOMSON et SHAFFER., 2003 ; CHANTAL, 2011).*

I.9.2.2.4. La séreuse

La séreuse (ou adventice) est une couche de cellules mésothéliales provenant du péritoine *(THOMSON et SHAFFER., 2003).*

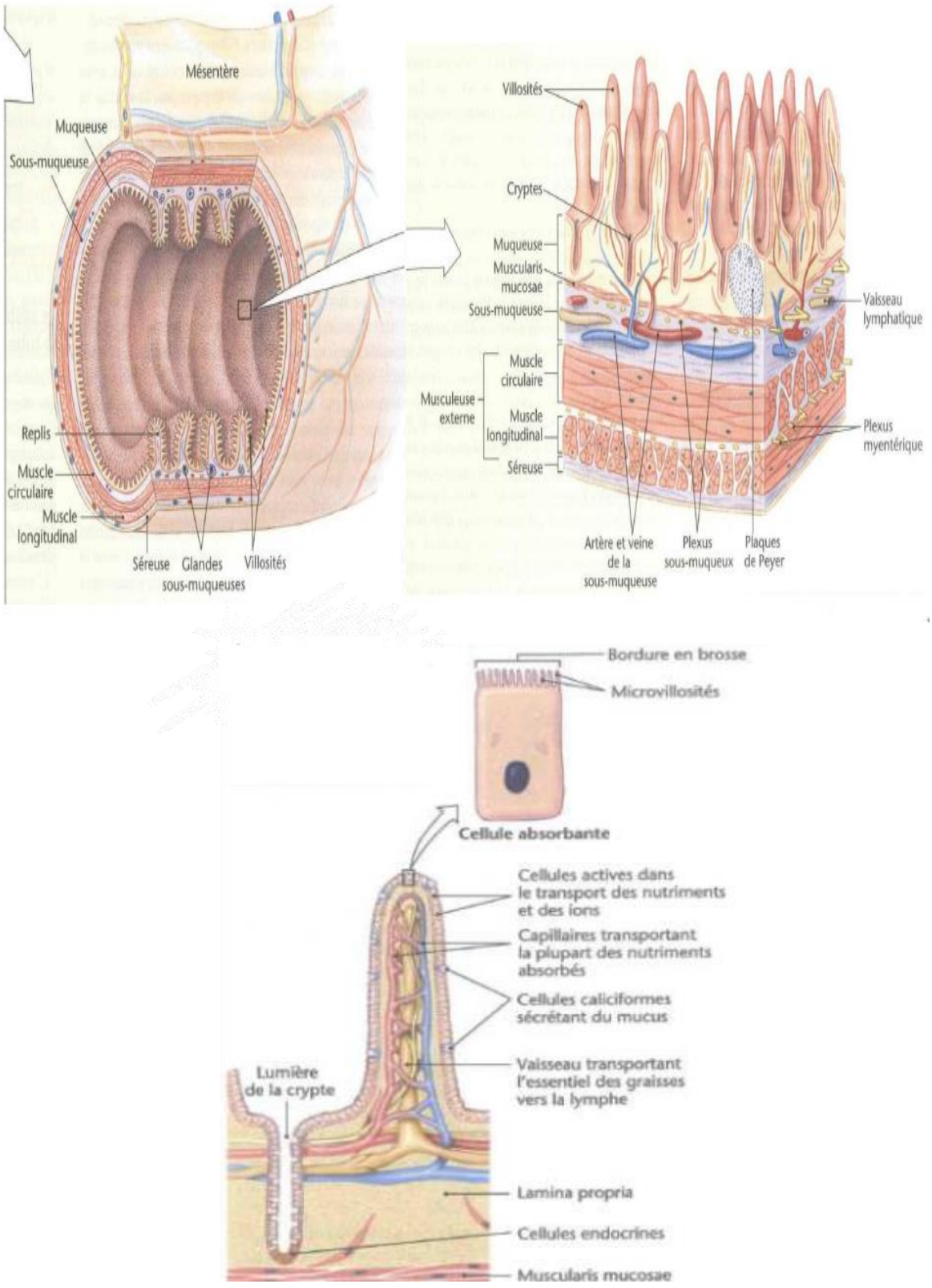


Figure 12 : structure de la paroi intestinal *(GAMET,2013).*

a) Schéma d'une coupe de l'intestin grêle.
b) Schéma d'une transversale de la paroi intestinale.
c) Schéma d'une villosité, d'un crypte, microvillosité.

I.9.2.3. Le système immunitaire intestinal

La muqueuse intestinale représente la principale porte d'entrée des pathogènes, cela nécessite donc une réponse immune rapide et efficace. Le système immunitaire (SI) intestinal est complexe car il doit faire la distinction entre des antigènes commensaux (antigènes alimentaires, flore bactérienne) et des antigènes pathogènes (bactériens, viraux, parasitaires). La réponse immunitaire intestinale génère, contre certains antigènes, une tolérance locale et systémique *(ABREU, 2010).*

I.9.2.3.1. Premier niveau de défense : Les barrières naturelles

La première ligne de défense est formée par les barrières naturelles qui sont la peau et les muqueuses. Outre l'obstacle qu'elles représentent, plusieurs autres phénomènes physiques et chimiques concourent à éliminer les antigènes étrangers *(ABREU, 2010)* :

- Le mucus qui est séparé en 2 couches et recouvre la muqueuse digestive,
- La grande capacité de renouvellement de l'épithélium intestinal en 2 à 5 jours,
- Le pH acide,
- La formation de jonctions serrées intercellulaires *(Figure 13)*, il s'agit de protéines transmembranaires qui permettent l'adhérence des cellules entre elles et empêchent le passage des micro-organismes,

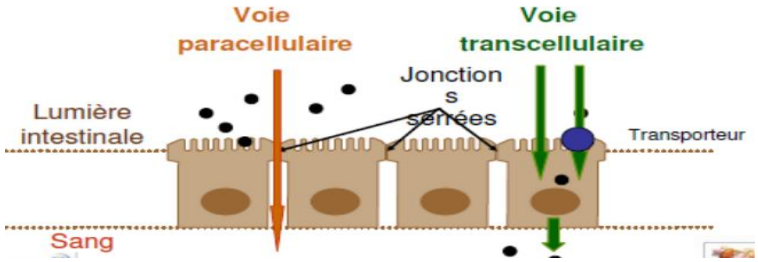


Figure 13 : Schéma représentatif des jonctions serrées de la paroi intestinale (*NIÇOIS, 2013).*

- La formation de glycocalyx (GCX) (c'est une protection à la membrane externe de la cellule et constitué par des glucides) à partir de l'attachement de nombreuses mucines au niveau de la face apicale des cellules épithéliales, barrière semi-permanente diminuant l'accessibilité aux cellules épithéliales *(ABREU, 2010)*.
- La synthèse de peptides antimicrobiens comme les *défensines* qui ont la propriété de lyser les membranes bactériennes d'où un rôle dans la densité de la flore intestinale,

- Le péristaltisme diminue l'adhérence et évacue les pathogènes hors de l'intestin. Ces barrières ainsi que la flore bactérienne saprophyte empêchent les agents pathogènes de pénétrer. Interviennent également à ce niveau les IgA sécrétoires *(ABREU, 2010).*

I.9.2.3.1. Deuxième niveau de défense : la réponse adaptative intestinale

On désigne sous le nom de *Gut-associated lymphoid tissue* (GALT), le système lymphoïde associé à l'intestin *(Figure 14)* qui est composé de *(ABREU, 2010)* :

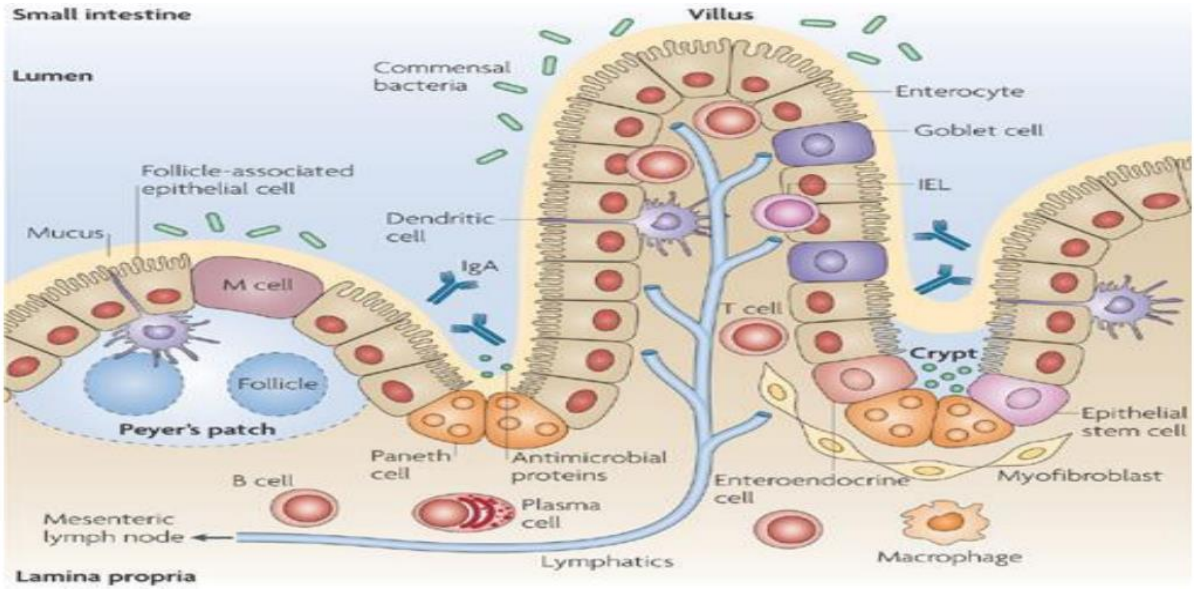


Figure 14 : Le système immunitaire intestinal *(ABREU, 2010).*

- lymphocytes diffus éparpillés à travers l'épithélium et la lamina propria ;
- sites organisés tels que les *plaques de Peyer*, les ganglions lymphatiques drainants et les follicules lymphoïdes individuels.

Les *plaques de Peyer* sont constituées en surface de cellules épithéliales intestinales mais également de cellules M qui sont dépourvues de bordure en brosse et forment des replis cytoplasmiques où viennent se loger les LT et LB, les plasmocytes et les macrophages. Elles se comportent comme un filtre à antigène. Elles sont également composées d'un dôme sous épithélial riche en cellules dendritiques qui captent les antigènes et de follicules lymphoïdes qui sont le siège de la coopération entre les cellules présentatrices d'antigènes et les LT et LB qui induisent et orientent la réponse immunitaire *(ABREU, 2010).*

Les lymphocytes Natural Killer (NK) sont des cellules du SI inné qui n'éliminent pas directement les agents infectieux. Les cellules NK éliminent les cellules dont la fonction est altérée, comme les cellules tumorales ou les cellules infectées par un virus. Par exemple, elles peuvent reconnaître les cellules n'exprimant plus le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I. Cette situation est observée durant une infection virale, certains virus pouvant induire la diminution de l'expression du CMH I pour éviter la reconnaissance par

d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes T clusters de différenciation 8 (CD8) qui sont de grands lymphocytes qui possèdent des granules intra-cytoplasmiques et doués de propriétés cytotoxiques *(ABREU, 2010).*

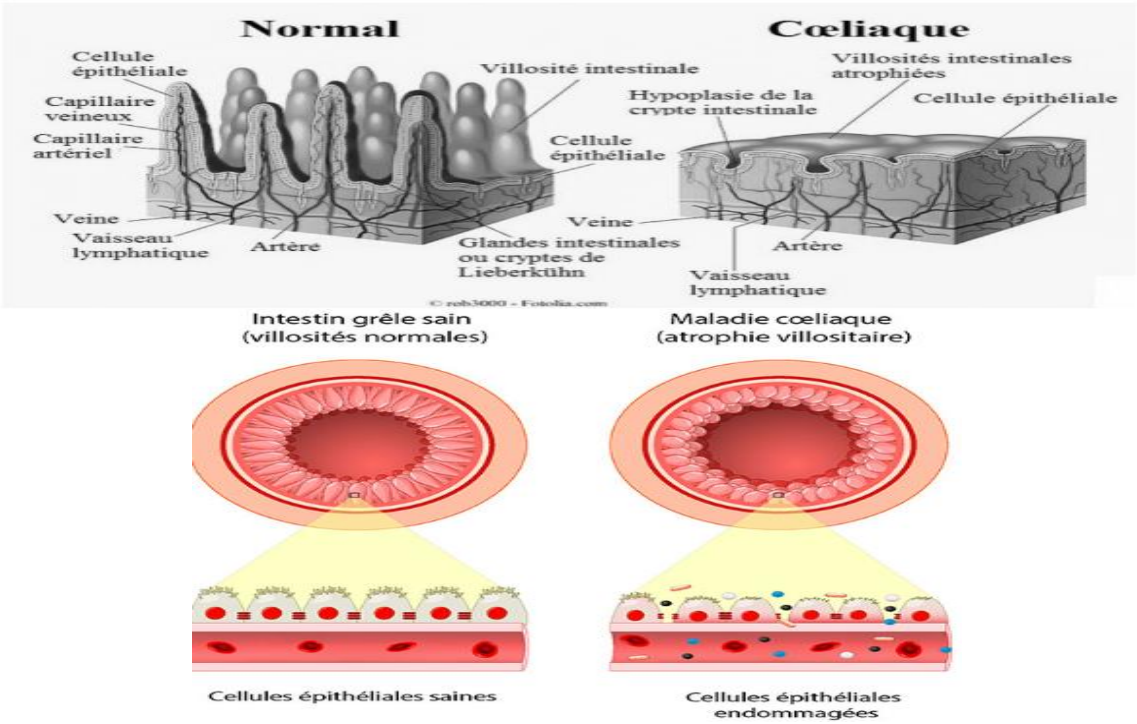


Figure 15 : comparaison schématique d'une muqueuse internationale chez une personne normale et chez un malade coeliaque

I.9.2.4. Comparaison entre un intestin sain et un celui d'un malade coeliaque

I.9.2.4.1. Intestin grêle normal

Dans un intestin sain, y'a pas une diminution de la hauteur des villosités intestinales et il y'a une absorption régulée car il n'y a pas un excès de production de la *zonuline* qui est responsable du degré de perméabilité de l'intestin contrairement à l'intestin d'un coeliaque**.**

I.9.2.2. Intestin grêle du malade

Les caractéristiques histologiques de la MC vont d'une architecture villositaire quasi-normale avec une lymphocytose intra-épithéliale accrue à une atrophie villositaire totale*(MARSH, 1992)*. Les lésions intestinales ne sont pas distribuées de façon homogène dans l'intestin. C'est la raison pour laquelle une biopsie est réalisée en quatre points différents au moins sur le duodénum *(RAVELLI et al., 2010)*. Dans la majorité des cas quand l'altération correspondant aux *stades II de Marsh* cela est en faveur de la MC car l'atrophie villositaire (AV) n'est pas spécifique à la MC, puisque l'AV est causé aussi par d'autres maladies (*AZIZ et al., 2010),* tel que les allergies alimentaires, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) ou une Giardiase. Ainsi, pour confirmer la MC, ces pathologies doivent être

écartées pour éviter toute confusion. L'identification positive de ces anomalies conduit à un diagnostic présumé de MC, qui doit être suivi de l'instauration d'un RSG. Le diagnostic définitif n'est posé qu'après une nette amélioration de la réponse au régime *(ROSTOM et al., 2006 ; BRIANI et al., 2008)*.

Dans le cas où le rapport de biopsie est négatif, alors que la sérologie est positive ou si une forte suspicion clinique existe, il convient d'examiner attentivement et de discuter des résultats de la biopsie avec un pathologiste gastro-intestinal expert avant d'envisager une biopsie supplémentaire. En outre, il est utile dans de tels cas d'envisager un typage HLA. Étant donné que presque tous les patients cœliaques (et environ 25 à 40 % de la population générale) sont porteurs du gène HLA-DQ de la population générale sont porteurs des allèles HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8, l'absence de ces deux marqueurs à une valeur prédictive négative très élevée, aidant à exclure la maladie en cas de résultats de biopsie équivoques *(ROSTOM et al., 2006 ; BRIANI et al., 2008)*.

La biopsie est un examen invasif et couteux. Ainsi, les experts de European Society for Pediatric Gastroenterologu, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) estiment nécessaire cet examen si les conditions suivantes sont remplies :

- symptomatologie clinique typique ;
- élévation des IgA-TGt2 10 fois supérieure à la norme ;
- présence d'IgA-EMA ;
- typage HLA-DQ8 ou DQ2 positif ;
- rémission clinique après 6 mois de RSG.

(SASSEIGNE, 2016).

A noter toutefois que les tests sérologiques et histologiques sont à réaliser chez les sujets avant tout retrait du gluten de leur alimentation, puisque les résultats de ces tests deviennent négatifs (normaux) une fois un RSG suivit. Si le patient est déjà sous RSG et qu'il a une prédisposition génétique on pratiquera un typage HLA, le test sérologique et /ou histologique aura une valeur négative. En cas de test positif, on réintroduit le gluten sous contrôle médical (car il y'a une résistance au gluten)**.** Auparavant, on administrait 10g de gluten quotidiennement pendant 6 semaines, ce qui pouvait poser des problèmes d'observance (surtout en cas de symptômes associés). Des études récentes ont montré qu'une dose de 3g par jour pendant 2 semaines suffisait à positiver les résultats sérologiques et/ou histologiques dans 90% des cas *(ELLI et al., 2015)*.

I.9.2.3. Présence d'Atrophie villositaire (Anomalies histologiques)

L'analyse histologique comprend tout d'abord une Œsophago-Gastro-Duodénoscopie (OGD), c'est-à-dire un examen endoscopique de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin ainsi qu'une biopsie au niveau du bulbe ou du 2ème duodénum. Elle est effectuée dans les cas où la sérologie est positive et aussi dans les cas où le duodénum semble normal à l'examen endoscopique. Au moins quatre échantillons doivent être prélevés, dont deux doivent provenir de la partie descendante du duodénum, pour un diagnostic fiable *(SASSEIGNE, 2016)*.

Chez les adultes qui ne consomment plus de gluten depuis un ou deux ans, il peut être utile de répéter la biopsie pour confirmer la guérison de la muqueuse. Cela est particulièrement vrai pour les personnes de plus de 40 ans et les patients qui souffraient auparavant de symptômes très graves. Une nouvelle biopsie est également nécessaire si le régime sans gluten n'a apporté aucune amélioration *(SASSEIGNE, 2016)*.

Les modifications histologiques de ces échantillons sont répertoriées d'après la **classification de Marsh**. En cas de MC, on observe un nombre accru des lymphocyte intra-épithéliaux (LIE) ainsi qu'une hypertrophie/hyperplasie et un allongement des cryptes. Les villosités de l'intestin grêle des personnes souffrant de la MC sont plus courtes, moins nombreuses voire inexistantes *(Figure 16)*. Cela correspond à la classification de Marsh IIIa et IIIc *(WEBER, 2012)*. On retrouve les critères anatomopathologiques pour permettre de quantifier l'intensité de l'altération de la muqueuse intestinale dressée par *Marsh* dans le *(Tableau VI)*.

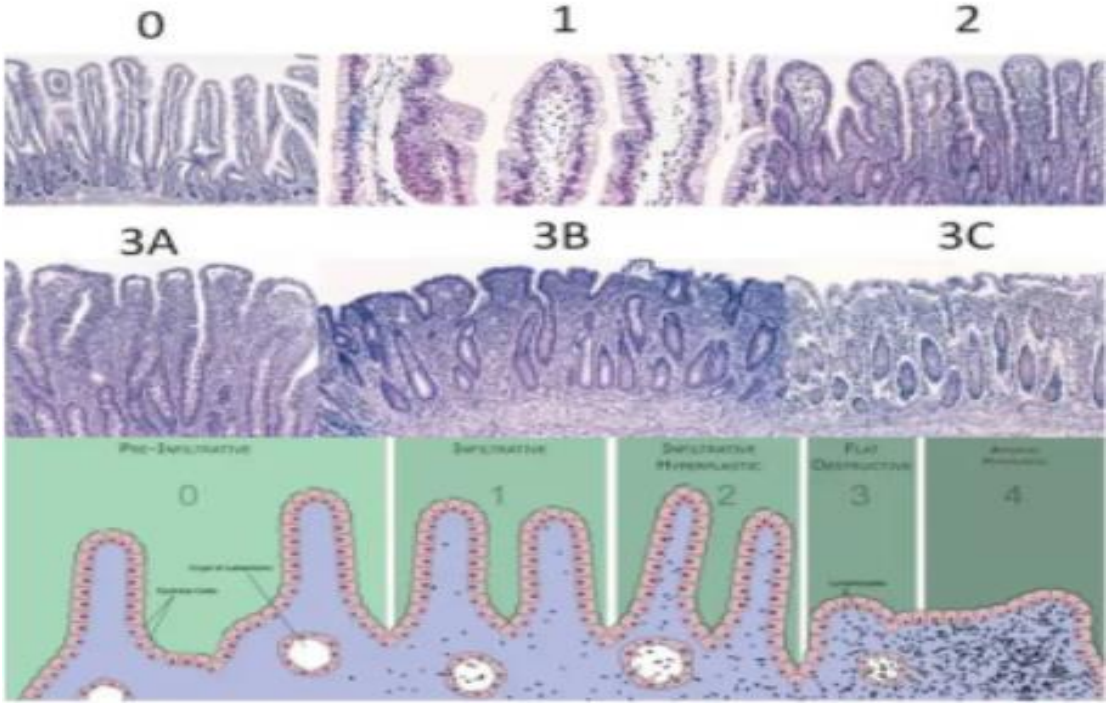


Figure 16 : Evaluation histopathologique de la maladie cœliaque *(WEBER,2012)*.

Tableau VI : Classification de Marsh *(WEBER, 2012).*

Stades		Lésions	Cryptes	Villosités	LIE/100 cellules épithéliales
0		Préinfiltratives : muqueuse normale	normales	normales	< 40 : évolution possible vers stade I
I		Infiltratives:muqueuse quasi normale	normales	normales	> 40 : hyperlymphocytose intraépithéliale
II		Hyperplasiques	hypertrophie	normales	
III	IIIA	Atrophies hyperplasiques destructives	hypertrophie	Av partielle	> 40
	IIIB			Av subtotale	
	IIIC			Absentes	
IV		Hypoplasiques : muqueuse plate	normales	Absentes	< 40

I.9.2.2. Augmentation de la perméabilité intestinale

La perméabilité de l'intestin dépend de nombreux facteurs. Elle est notamment régulée par une protéine, la *zonuline* ; celle-ci est considérée comme une hormone, elle a été découverte au début des années 1990, suite à des recherches menées sur les mécanismes d'action de la bactérie responsable du choléra (donnant des diarrhées très sévères) *(FASANO et al., 1991 ; DI PIERRO et al., 2001).* Elle est sécrétée par la muqueuse intestinale *(VENESSON, 2013)* ; elle régule les mouvements de l'eau (lors d'une gastro-entérite, l'eau du corps est attirée vers la lumière de l'intestin, ce qui provoque une diarrhée). Cette hormone régule aussi le passage des molécules extérieures et des globules blancs de l'intestin vers le sang et celui des bactéries, ce qui protège l'organisme d'une colonisation bactérienne ; il s'agit d'une immunité innée, par opposition à l'immunité acquise *(EL ASMAR et al,. 2002 ; FASANO, 2001)*. La *zonuline* est indispensable à l'organisme du moment que son taux de sécrétion est à la normale.

Ainsi, la perméabilité de l'intestin grêle est sous influence de la *zonuline*. Les facteurs susceptibles de perturber le fonctionnement de cette molécule et par conséquent augmenter la perméabilité intestinale ne sont pas déterminés *(VENESSON, 2013).*

Au niveau alimentaire, peu d'études ont été menées. Elles ont toutes abouti à une conclusion selon laquelle l'aliment qui provoquait la plus forte production de la *zonuline* est le blé moderne (car il contient une quantité importante du gluten), ce dernier a pour conséquence d'augmenter la perméabilité intestinale par une forte production de la *zonuline*

qui vas à son tour actionner l'ouverture des jonctions serrées qui laissent passer différentes molécules *(CLEMENTE et al., 2003 ; LAMMERS et al., 2008).*

Parmi les facteurs susceptibles de perturber la production de la *zonuline* ou d'augmenter directement la perméabilité intestinale, on en cite : la caséine *(FASANO, 2011 ; VISSER et al., 2010)*, les pomme de terre *(GEE et al., 1996)* et les pigments *(KOMORI et al., 2007 ; HAN et al., 2002).*

Le diagnostic de la MC repose sur la base des recommandations de l'ESPGAN et la ***N**orth **A**merican **S**ociety For **P**ediatric **G**astroenterology, **H**epatology & **N**utrition* (NASPGHAN), *(Figure 17) (WALKER-SMITH, 1990 ; BRIANI et al., 2008).*

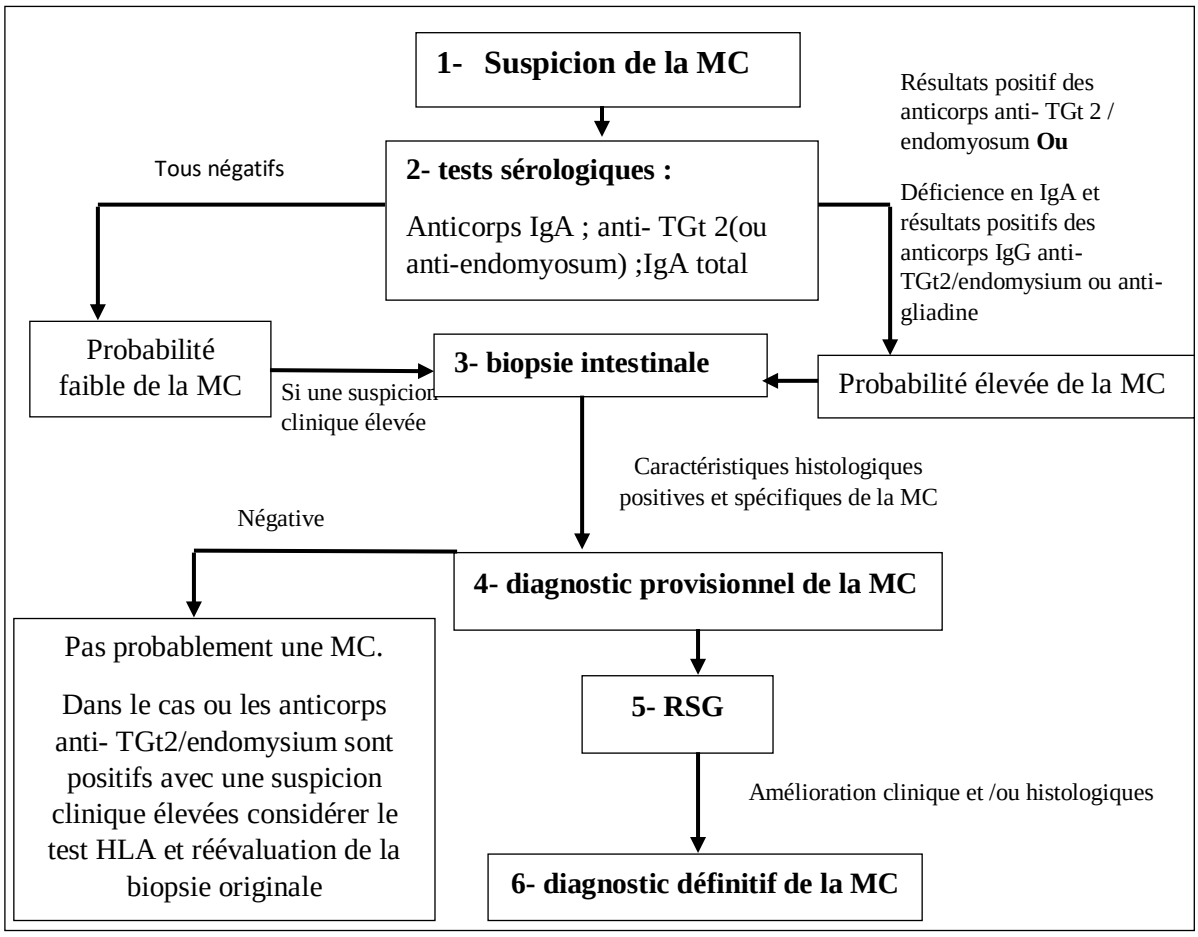


Figure 17 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque *(BRIANI et al., 2008).*

I.10. Complications

La plupart des recherches identifient la MC comme un désordre multisystémique, ceci signifie qu'elle peut avoir un effet sur les différents systèmes de l'organisme de l'Homme *(BOWER et al., 2007).* Plusieurs complications de la MC peuvent se développer quand la maladie n'est pas diagnostiquée et/ou traitée.

I.10.1. Complications directes

Ces complications consistent à des carences vitaminiques ou minérales liées au défaut d'absorption au niveau de l'intestin, les anémies macrocytaires par carence en folates ou vitamine B12 et microcytaires par carence martiale, accidents hémorragiques par carence en vitamine K et enfin, ostéoporose. La survenue de l'une de ces complications peut conduire au diagnostic. La mise en place d'un RSG réprime ces complications (*COSNES et NION-LARMURIER, 2013).*

I.10.2. Complications indirectes

Ces complications concernent des troubles de la fécondité, des accidents cardio-vasculaires et des troubles neurologiques (*COSNES et NION-LARMURIER, 2013).* Comme vu précédemment, la survenue d'autres pathologies auto-immunes est fréquente. Il a été démontré que certaines de ces pathologies comme le diabète de type I ont certaines origines génétiques en commun avec la MC (*COSNES et NION-LARMURIER, 2013).* Dans ce cas l'adoption d'un RSG ne diminue pas toujours le risque de survenue.

I.10.3. Complications pathologiques malignes

Les patients atteints de MC ont une probabilité plus importante que la population générale de développer les pathologies malignes suivantes : des cancers digestifs (carcinome de l'œsophage et de l'oropharynx, cancer du foie, du pancréas, du côlon, adénocarcinome de l'intestin grêle), et des lymphomes (lymphome non Hodgkinien B et lymphome T intestinal) *(MEARIN et al., 2006)*. Un diagnostic précoce et donc la mise en place rapide d'un RSG diminuent le risque de développer ces pathologies *(MEARIN et al., 2006)*.

I.10.4. Complication malgré le suivi du RSG

On parle de sprue réfractaire lorsque les symptômes persistent après un an de RSG. Il en existe deux types : le type I dans lequel les lymphocytes intra-épithéliaux sont normaux ; et le type II caractérisé par des lymphocytes anormaux. Le risque d'évolution vers un lymphome est important, d'autant plus lors de sprue réfractaire de type II *(MALAMUT et CELLIER 2010 ; COSNES et NION-LARMURIER, 2013).*

I.11. Traitements

Les patients présentant une MC doivent suivre un RSG stricte et à vie, ce qui leur permet d'éviter les complications intestinales et extra-intestinales *(GOMEZ, 2016).*Concrètement, le malade doit être attentif à son alimentation en vérifiant la composition des aliments notamment industriels (lecture des étiquettes portées sur les emballages) et

supprimant totalement certains aliments ; de plus le malade doit impérativement consulter un médecin pour s'informer de la maladie et de son suivi ; il doit aussi s'informer auprès d'un diététicien pour s'imprégner des modalités journalières du régime à suivre en tenant compte des contraintes de vie individuelles*(MCCARVILLE et al., 2015).*Plusieurs pistes alternatives au RSG sont actuellement à l'étude, qui seront détaillées dans le chapitre III qui traitera les discussion sur les nouvelles pistes préventives et thérapeutique de la maladie cœliaque

<u>Chapitre II :</u> Le gluten et la diététique associée à la maladie coeliaque

II.1. Gluten et troubles associés

II.1.1. Définition

L'origine du mot gluten provient du latin signifiant colle. *GIACOMO BECCARI* fut le premier à définir le terme de gluten en 1745 *(DOWD et al., 1974).* De nos jours, le gluten se définit comme la masse protéique, élastique et visqueuse, restante après extraction de l'amidon par voie humide. Ces propriétés sont utilisées notamment en boulangerie. Il va permettre la levée et la fermentation du pain lors de l'étape du pétrissage. Le gluten correspond donc à un mélange de protéines. Ces dernières se répartissent en deux groupes. : les prolamines et les glutélines. Seul le groupe des prolamines est responsable des maladies liées au gluten ; les glutélines sont, par contre, non toxiques *(FAYET et al., 2011).*

II.1.2. Sources naturelles de gluten : les céréales

Les céréales sont des plantes, pour la majorité de la famille des Graminées : blé (ensemble de céréales appartenant au genre *Triticum*), orge (genre *Hordeum*), seigle (*Secale cereale* L.), avoine (*Avena sativa* L.), millet (terme générique désignant plusieurs espèces de poacées), maïs (*Zea mays* L.), sorgho (genre S*orghum*), riz (genre *Oryza*). Le blé noir ou sarrasin (*Fagopyrum esculentum* M.) est classé dans la famille des polygonacées (plantes dicotylédones, plantes herbacées cosmopolites) *(FAYET et al., 2011).*

Quatre céréales contiennent du gluten : les blés, le seigle, les orges, l'avoine. Tous les hybrides (croisement de variétés ou d'espèces différentes) de ces céréales contiennent également du gluten, notamment le triticale *(FAYET et al., 2011).*

II.1.3. Produits transformés : une source majeure de gluten

Tous les produits à base de farines de blé, de seigle, d'orge et d'avoine contiennent donc du gluten. Cela inclue les produits de boulangerie et de pâtisserie, les gâteaux secs salés et sucrés, les pâtes, la semoule, les pizzas, les céréales pour petit-déjeuner, les produits dérivés du malt dont la bière, la chapelure, les hosties (Petite rondelle de pain) …etc. Il est possible de séparer le gluten et l'amidon pour obtenir du *« gluten vital » (KASARDA, 2013).*

Ainsi, toutes les catégories de produits alimentaires transformés sont susceptibles de contenir du gluten. Notamment les snacks, les assaisonnements, les salades, les soupes, les viandes et poissons transformés, le thé et le café aromatisés, les bonbons, les barres chocolatées, certains compléments alimentaires et médicaments *(SHEWRY et al., 2002).*

Les patients atteints de troubles liés au gluten peuvent donc se sentir perdus, puisqu'il semble que le gluten soit présent partout. De plus, certaines dénominations d'ingrédients dans

la composition des produits alimentaires peuvent être confusionnelles et masquer la présence de gluten : « amidon modifié » (sans en préciser l'origine), « malt » (dérivé de l'orge), « extrait de malt », « antiagglomérants », « germe de blé », « son de blé », « épaississants » (présents dans les produits allégés) *(KASARDA, 2013)*.

Le gluten vital, de blé par exemple, est la protéine naturelle extraite du grain, caractérisé par ses propriétés viscoélastiques une fois réhydraté. L'extraction industrielle se déroule comme suit : la farine de blé est mélangée avec de l'eau. Le gluten, qui est la fraction protéique insoluble du grain se sépare de la farine. Une fois isolé, le gluten est centrifugé puis lyophilisé à une température inférieure à 70°C pour préserver ses propriétés. Contrairement au gluten classique (contenue naturellement dans le grain) celui-ci est plus concentré en protéines *(MARGOTTON, 2020) (Tableau VII)*.

Tableau VII : Teneurs protéiques du gluten « classique » et du gluten vital du blé *(MARGOTTON, 2020)*.

Groupes de protéines	Concentrations en pourcentage (%) pour le gluten classique	Concentrations en pourcentage (%) pour le gluten vital
Gliadines	40 à 45%	45 à 50%
Gluténines	40 à 45%	50 à 65%

Le gluten vital est largement utilisé dans le domaine de la boulangerie/pâtisserie notamment pour : les viennoiseries enrichies en matières grasses ; les pains dans lesquels on ajoute des céréales ou des œufs ; les pâtons de pain congelés car le gluten se dégrade à une température de -18°C ; il est utilisé comme liant ou exhausteur de goût *(KASARDA, 2013 ; MARGOTTON, 2020)*. Aux Etats-Unis, la quantité de gluten vital consommé par an et par habitant serait de 500 g environ *(KASARDA, 2013)*.

II.1.4. Localisation et composition du gluten

II.1.4.1. Localisation du gluten dans un grain de blé

Comme présentée dans la *(Figure 18*), l'albumen est la partie qui donnera la farine. Ce dernier renferme essentiellement l'amidon et les protéines qui constituent le grain de blé. Ces protéines sont présentes à hauteur de 10 à 15% et se divisent en deux groupes *(SCHALK et al., 2017)* :

• Les protéines de réserve du grain qui constituent le gluten (environ 85%) c'est-à-dire : la gliadine ou prolamine ; la gluténine ou glutéline.

• Les protéines cytoplasmiques qui assurent la structure du grain (environ 15%) soit : l'albumine ; la globuline.

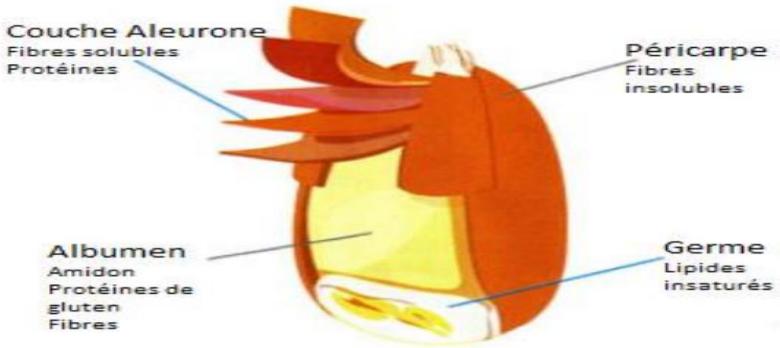


Figure 18 : Composition d'un grain de blé *(MARGOTTON,2020).*

II.1.4.2. Composition du gluten

Le gluten est composé de deux types de protéines, les prolamines et les glutélines. Leurs appellations diffèrent selon la céréale, (*Tableau VIII) (SCHALK et al., 2017)* :

Tableau VIII : Classification des protéines du gluten *(SCHALK et al., 2017).*

Céréales	**Prolamines**	**Glutélines**
Blé	Gliadines	Gluténines
Orge	Hordénines	Hordénines
Seigle	Sécalines	Sécalines
Avoine	Avénines	Avélanines

Ces protéines possèdent des séquences d'acides aminés semblables ainsi que des poids moléculaires similaires *(SCHALK et al., 2017).*

II.1.4.2.1. Les prolamines

Ces protéines sont dépourvues de propriétés biologiques. Elles constituent les réserves d'azote, de carbone et de soufre nécessaires à la germination. Ce sont des molécules monomériques caractérisées par de fortes teneurs en acide glutamique (37 à 56%) et en proline (15 à 30%) (*Tableau IX)* (*MARGOTTON 2020).*

Les monomères de gliadine s'associent à des polymères de gluténines (les monomères étant liés entre eux par des ponts disulfures) via des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes *(Figure 19),* formant un réseau élastique *(SHEWRY et al., 2002).*

Tableau IX : types de prolamines selon le type de céréales *(MARGOTTON, 2020 ; LEONARD et VASAGAR, 2013).*

prolamine	Caractéristiques
Gliadines	- composées de quatre types de protéines : les ω5- ; ω1.2- ; α- et ϒ-gliadines. - représentent environ 6% des composants de la farine de blé ; - Les gliadines sont riches en acides aminés proline et glutamine et ne sont pas intégralement dégradées dans le système digestif.
Avénine	- C'est l'unique prolamine de l'avoine ; - constitue environ 1,3% des composants de la farine d'avoine.
Hordénines	- divisées en deux groupes : les C- et ϒ/B- hordénines ; - représentent environ 3,1% des constituants Dans la farine d'orge.
Sécalines	- composés de trois groupes : ω-sécalines ; ϒ-75k- et ϒ-40k- sécalines. - composent environ 2,5% de la farine de seigle.

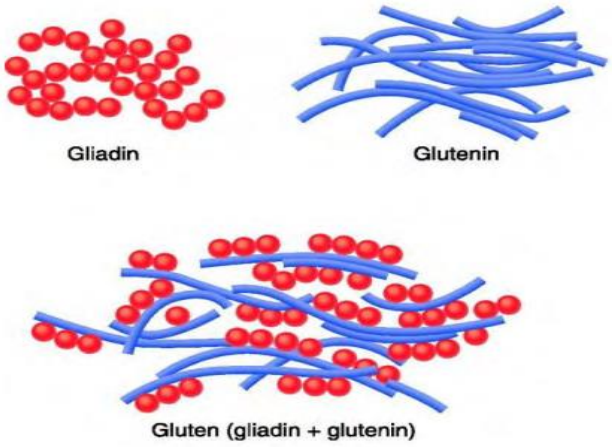


Figure 19 : Structure polymérique du gluten (*FASANO, 2011).*

II.1.4.2.2. Glutélines

Leur composition est différente de celle des prolamines. Elles contiennent des molécules polymériques de masses moléculaires élevées (500 kDa à 10000 kDa). Ces protéines se répartissent généralement en deux classes, les glutélines de haut poids moléculaires (HPM) et celles de bas poids moléculaires (BPM). Ces protéines confèrent l'élasticité aux pâtes boulangères après hydratation (*Tableau X) (MARGOTTON, 2020).*

Tableau X : types de Glutélines selon le type de céréales *(MARGOTTON ,2020)*

Glutéline	Caractéristiques
Gluténines	- leqs types de gluténines sont : les ωb-gliadines, les HPM-glutélines et les BPM-glutélines. - constituent environ 3% des protéines totales de la farine de blé
Hordénines	- Les sous-unités D- et B/ϒ-hordénines constituent les glutélines dans la farine d'orge. - représentent environ 1% des protéines de l'orge.
Sécalines	- composé de sous unité HPM-sécaline mais aussi des traces de ϒ-75k- et ϒ-40k-sécalines. - ces glutélines composent 0,5% de la farine de seigle

Chaque variété de blé contient environ cent gliadines et gluténines différentes, chacune pouvant avoir une toxicité et une séquence de stimulation propres pour les cellules de l'immunité *(SPAENIJ–DEKKING et al., 2005)*

Le gluten confère à une farine la propriété d'être panifiable, à condition que sa concentration soit suffisamment élevée : on considère que la panification est possible lorsqu'un blé contient 11% de protéines *(KASARDA, 2013)*. La structure moléculaire du gluten lui donne une grande élasticité, ce qui permet après ajout de levures et d'eau à la farine d'emprisonner le CO2 et de faire gonfler la pâte. La farine de blé est la plus employée en panification ; on peut également utiliser la farine de seigle, tandis que la farine d'orge est difficilement panifiable *(KASARDA, 2013)*.

II.1.5. Consommation mondiale du blé

Le blé est l'une des principales céréales consommées dans l'alimentation humaine et animale, dans le monde, avec le riz et le maïs. C'est pourquoi les données ci-dessous se basent sur cette céréale.

Selon la base des données statistiques de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), l'alimentation humaine englobe 67% de la consommation totale de blé *(OCDE, 2017)*. Les autres principales sources de consommation sont l'alimentation animale et les biocarburants. En 2014, 491 millions de tonnes (Mt) de blé ont été utilisées dans l'alimentation humaine. Les statistiques prévoient qu'en 2026 elle passera à 552 Mt, soit une augmentation de 12%. Cet accroissement est en lien avec les pays en voie de développement dont les modes alimentaires se rapprochent de ceux de l'occident.

Cette évolution profite à l'industrie agroalimentaire et aux grandes compagnies agricoles *(OCDE, 2017)*.

La consommation des produits céréaliers en Algérie se situe à un niveau d'environ 205 kg /hab/an *(CHEHAT, 2007)*.

II.2. Processus de digestion des protéines

Nous avons vu précédemment que le gluten et un ensemble de protéine, dans ce cas on expliquera brièvement le processus habituel de digestion des protéines. Les protéines digérées ne proviennent pas uniquement de l'alimentation, mais également des enzymes présents dans la lumière intestinale et des débris cellulaires. La digestion de ces protéines s'effectue à 3 niveaux dans l'intestin l'iléon *(RICHARD, 2018*). Leur digestion débute dans l'estomac grâce à la pepsine et elle se poursuit dans l'intestin (*Figure 20)* :

- **lumière intestinale** : La digestion s'y fait principalement grâce aux enzymes protéolytiques du pancréas. Les protéines sont transformées en oligopeptides et en une petite proportion d'acides aminés ;
- **bordure en brosse** : Les peptidases de la bordure en brosse dégradent les oligopeptides en dipeptides et en tripeptides ;
- **cytoplasme des entérocytes** : Les dipeptides et les tripeptides sont ensuite hydrolysés en acides aminés dans l'entérocyte par la peptidase cytoplasmique.

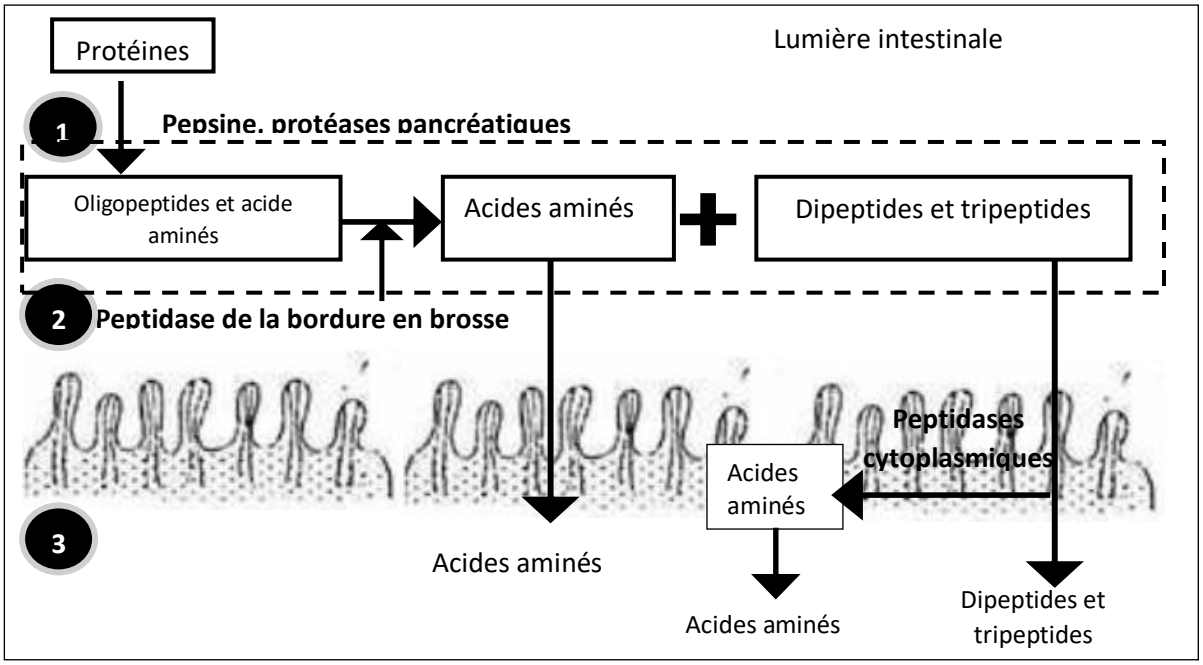


Figure 20 : les 3 niveaux où se fait la digestion des protéines dans l'intestin (RICHARD, 2018).
1) Estomac, 2) Bordure en brosse, 3) Entérocyte

II.2.1. Digestion des protéines dans l'estomac

L'aliment pénètre dans l'estomac par l'œsophage (*Figure 21),* la digestion mécanique et chimique a lieu dans l'estomac. Cet organe libère des sucs gastriques contenant de ***l'****acide hydrochlorique* et la *pepsine*, qui initient la digestion chimique des protéines.

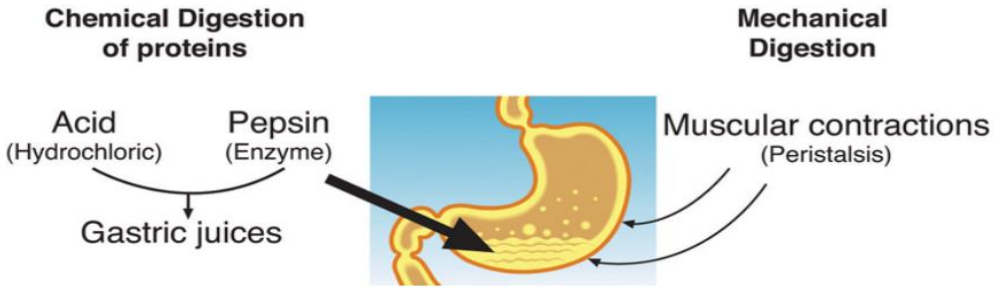


Figure 21 : Digestion des protéines dans l'estomac *(ZIMMERMANN et NEIGE., 2021).*

Les contractions musculaires (péristaltisme), facilitent également la digestion. En raison de l'acide chlorhydrique dans l'estomac, il a un pH très bas de 1,5 à 3,5**.** L'acidité de l'estomac provoque la dénaturation des protéines alimentaires, déployant leur structure tridimensionnelle, pour ne révéler que la chaîne polypeptidique. C'est la première étape de la digestion chimique des protéines. Rappelons que la structure tridimensionnelle d'une protéine est essentielle à sa fonction, donc la dénaturation dans l'estomac détruit également la fonction des protéines (C'est pourquoi une protéine telle que l'insuline par exemple, ne peut pas être prise par voie orale) *(ZIMMERMANN et NEIGE , 2021).*

Une fois les protéines dénaturées dans l'estomac, les liaisons peptidiques reliant les acides aminés entre eux sont plus accessibles pour la digestion enzymatique. Ce processus est lancé par la pepsine, une enzyme sécrétée par les cellules qui tapissent l'estomac et activée par l'acide chlorhydrique. La pepsine commence à rompre les liaisons peptidiques, créant des polypeptides plus courts *(ZIMMERMANN et NEIGE, 2021).*

II.2.2. Digestion des protéines dans l'intestin grêle

Le chyme quitte l'estomac et pénètre dans l'intestin grêle, où se produit la majorité de la digestion des protéines. Le pancréas sécrète des sucs digestifs dans l'intestin grêle, et ceux-ci contiennent plus d'enzymes pour décomposer davantage les polypeptides parmi eux la *chymotrypsine* et la *trypsine* cette dernière active d'autres enzymes (*protéases)* et ensemble elles décomposent les protéines en tripeptides, dipeptides et acides aminés individuels. Les cellules qui tapissent l'intestin grêle libèrent des enzymes supplémentaires qui

contribuent également à la digestion enzymatique des polypeptides *(ZIMMERMANN et NEIGE, 2021).*

Les tripeptides, les dipeptides et les acides aminés simples pénètrent dans les entérocytes de l'intestin grêle à l'aide de systèmes de transport actifs, qui nécessitent de l'ATP. Une fois à l'intérieur, les tripeptides et les dipeptides sont tous décomposés en acides aminés uniques, qui sont absorbés dans la circulation sanguine *(Figure 22).* Il existe plusieurs types de systèmes de transport pour accueillir différents types d'acides aminés. Les AA présentant des similitudes structurelles finissent par entrer en compétition pour utiliser ces transporteurs. Les protéines qui ne sont pas entièrement digérées dans l'intestin grêle passent dans le gros intestin et sont finalement excrétées *(ZIMMERMANN et NEIGE, 2021).*

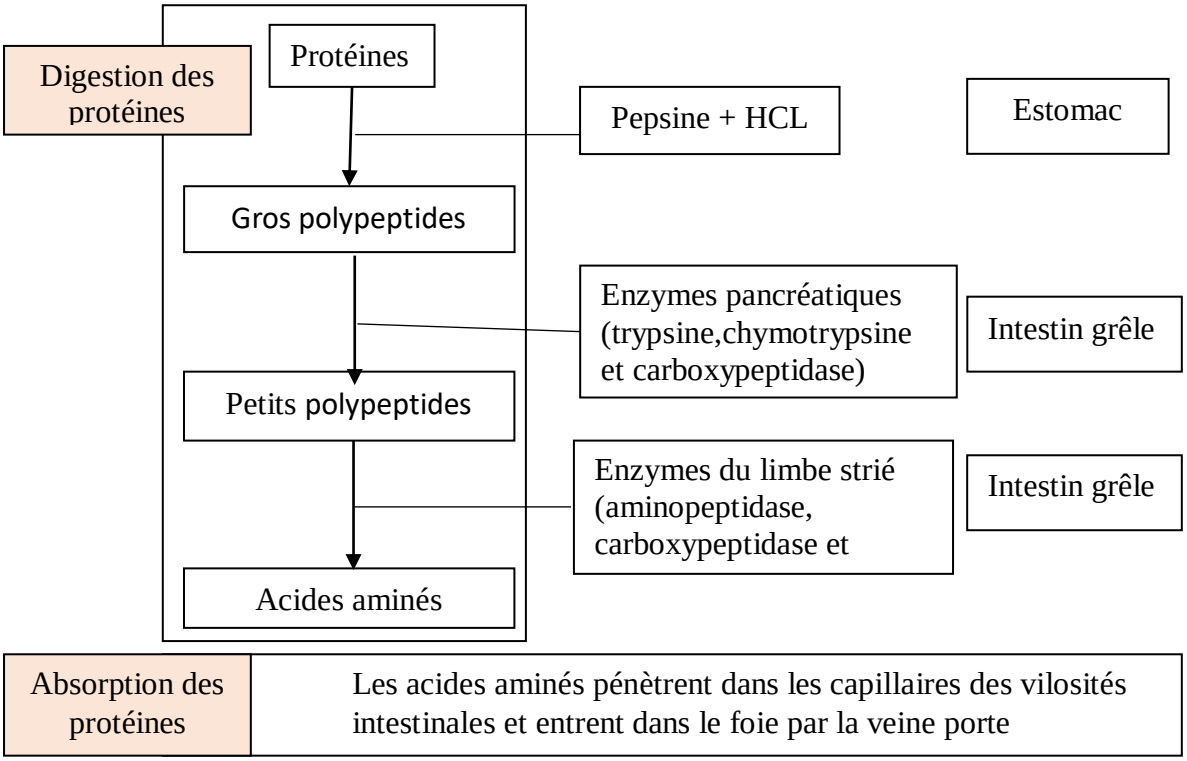


Figure 22 : digestion chimique des protéines *(ZELLER, 2017)*

III.2.3. Digestion du gluten chez les malades cœliaques

Comme on a vu précédemment, les protéines alimentaires sont dégradées en peptides puis en AA par des enzymes digestives (peptidases, protéases) avant d'être transportées à travers l'épithélium intestinal vers le sang. Le gluten, est une protéine de réserve constituée de différentes fractions protéiques *(CLAUSEN et RÖCHTER, 2018). Et* le fait que le gluten puisse être complètement dégradé en AA libres ou que des peptides de gluten persistent, dépend : de la quantité de gluten consommée ; de la qualité de la mastication et également des capacités digestives de l'individu (quantités d'enzymes digestives produites). Lorsque le gluten est correctement dégradé en acides aminés libres, il

ne présentera pas de pathogénicité : ce sont les peptides non digérés qui ont un effet pathogène et non le gluten en question *(SHMIDT, 2022).*

Selon le Dr. *ALESSIO FASANO*, il existe plus de 50 peptides de gluten non digestibles pouvant provoquer des réactions immunitaires (lymphocytes T), et 3 d'entre eux sont les principaux déclencheurs de ces réponses immunitaires *(Figure 23)*.

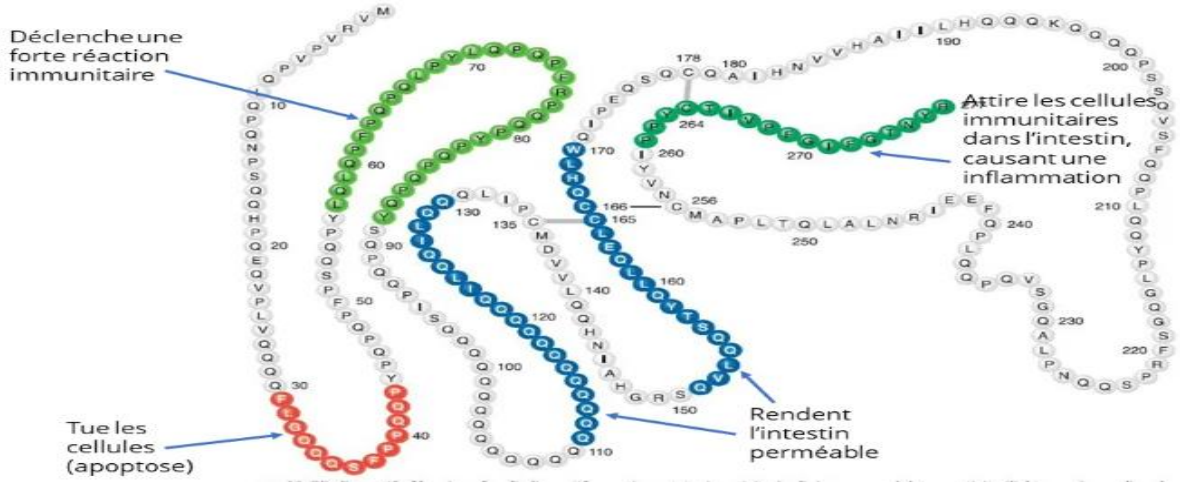


Figure 23 : Motifs de la gliadine. Cartographie des motifs α-gliadine exerçant une activité cytotoxique (rouge), une activité immunomodulatrice (vert clair), une libération de zonuline et une activité de perméation intestinale (bleu), et une libération de CXCR3-IL-8 chez les patients atteints de la MC (vert foncé) *(FASANO ALESSIO, 2011).*

La teneur élevée en proline (15 %) et en glutamine (35 %) dans les gliadines du gluten empêche leurs dégradations complètes par les enzymes digestifs. Cela entraîne à long terme l'accumulation dans l'intestin grêle d'oligopeptides toxiques, avec au moins dix acides aminés. Les séquences toxiques des prolamines (gliadine, sécaline et hordéine) ont plusieurs caractéristiques uniques qui contribuent à leurs propriétés immunogènes *(MOUTERDE et al., 2008).* Ces deux AA aminés sont à la base de deux étapes majeures de la cascade inflammatoire cœliaque : Ils confèrent une résistance à la dégradation enzymatique, car l'intestin humain est dépourvu de *prolyl endopeptidase* qui peut facilement cliver les peptides immunostimulants du gluten riches en proline ; les peptides de gluten riches en glutamine constituent un substrat idéal pour la désamination par la TGt (*LERNER, 2010).* Le répertoire des peptides du gluten est plus large et comprend certains peptides natifs et non désaminés par la TGt capables de stimuler les cellules T. Par conséquent, de nombreux fragments de prolamine voyagent à travers le tube digestif, mais sont également capables de traverser la barrière intestinale l'endommage et provoquer aussi une fuite intestinale *(CLAUSEN et RÖCHTER, 2018).*

II.3 Les troubles liés au gluten

De nos jours en répertorie 5 troubles liés au gluten : l'allergie au gluten (blé) (AB) ; la maladie cœliaque (MC) ; l'ataxie au gluten ; la dermatite herpétiforme (DH) ; intolérance non cœliaque au gluten (INCG).

L'ingestion de produits contenant du gluten peut entraîner différents états pathologiques d'intensités variables, débutant et se terminant après des périodes de temps elles aussi très variables *(SAPONE et al., 2012).* Ces réactions diverses peuvent être des allergies ou des intolérances (*Figure 24)*. Les allergies impliquent une réponse immunologique médiée le plus souvent par les IgE (on parle alors d'hypersensibilité immédiate) mais pas toujours et nécessitent une exposition préalable à l'allergène (gluten). L'intolérance peut impliquer des mécanismes enzymatiques, métaboliques, physiologiques ou psychologiques *(ELLI et al., 2015).* Il faut différencier l'allergie et l'intolérance de la toxicité alimentaire, celle-ci étant liée à un agent pathogène, caractérisée par un tableau clinique typique et n'étant pas récurrente *(ELLI et al.,2015).* Les différents mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans les troubles liés au gluten sont *(ELLI et al.,2015)* :

- Mécanismes auto-immuns en ce qui concerne la MC, la DH et l'ataxie au gluten ;
- Mécanismes allergiques en ce qui concerne l'allergie alimentaire, l'asthme du boulanger, l'urticaire de contact et l'anaphylaxie au blé induite par l'effort ;
- Mécanisme physiopathologique inconnu en ce qui concerne l'INCG (on parle de mécanisme idiosyncratique (spécifique à un individu) ;

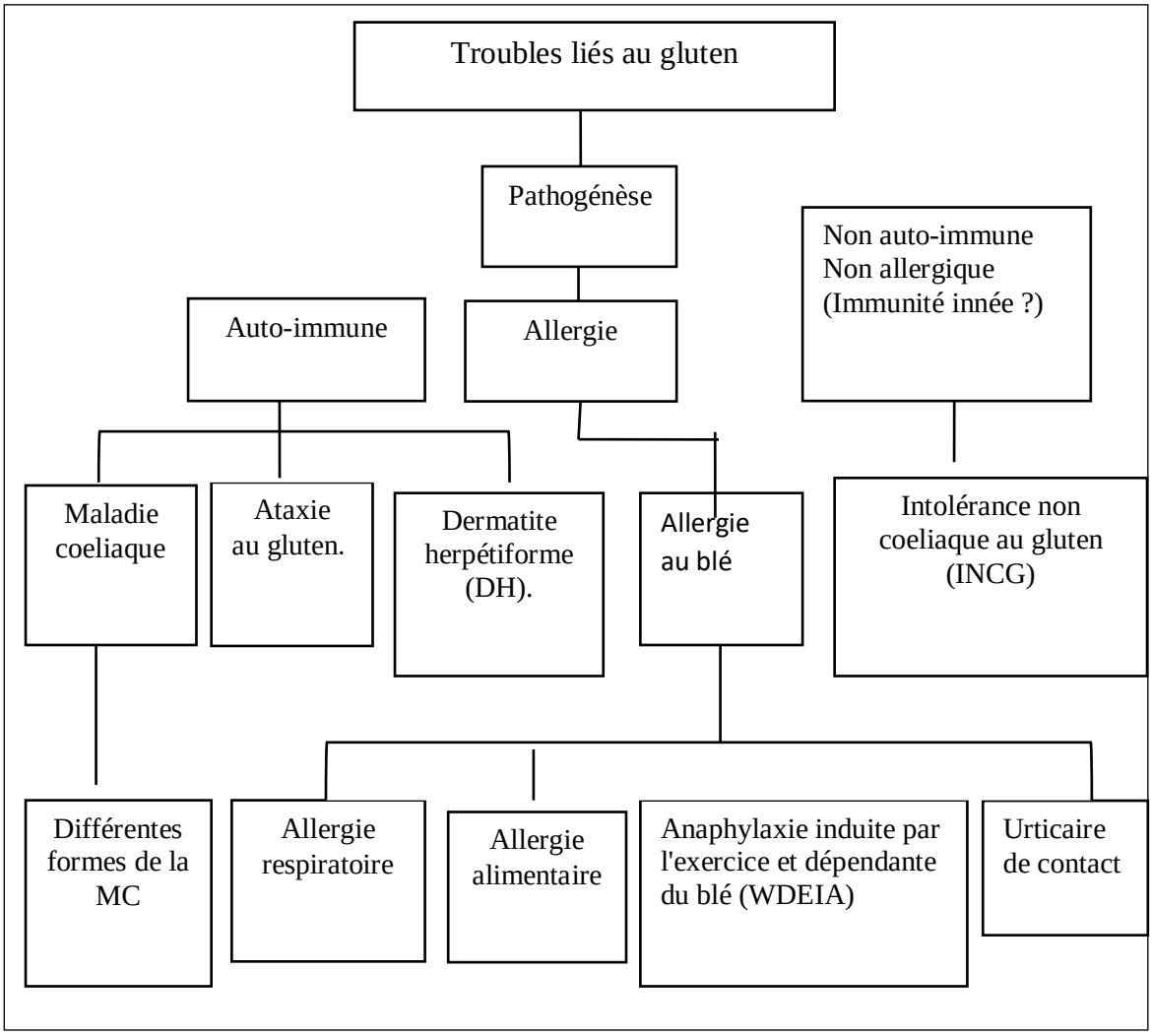


Figure 24 : Arborescence des troubles liés au gluten *(SAPONE et al., 2012).*

II.3.1. Allergies au blé

Elles peuvent se manifester sous différentes formes, selon le mode d'exposition et les symptômes qui en découlent *(ELLI et al., 2015).*

II.3.1.1. Urticaire de contact

Tableau XI : urticaire de contact *(SAPONE et al., 2012).*

causes	le contact entre la farine de blé et la peau
Conséquences	Un simple urticaire qui s'agit d'une réaction allergique ne présentant pas de critère de gravité.
Allergènes impliqués	Les gluténines de haut poids moléculaire (HPM).

II.3.1.2. Allergie respiratoire ou asthme du boulanger

Tableau XII : Allergie respiratoire ou asthme du boulanger *(SHEWRY et al., 2002 ; THIEL et ULMER, 1980 ; ROSENBERG, 2002 ; BRETON, 2002).*

Causes	L'inhalation de la farine de blé, seigle, d'orge, d'avoine, de sarrasin, de maïs et de riz peut se comporter comme un pneumallergène.
symptômes	Allergie respiratoire (après plusieurs mois d'exposition), puis évolution vers une rhinite qui peut être doublée d'une conjonctivite, se compliquant ensuite en asthme.
Prévalence	- entre 4 et 25% des boulangers sont touches dans le monde. - (4%) des apprentis boulangers sont touches dès la fin de leur première année d'apprentissage. Plus de 8% après la seconde année. - la prévalence augmente dans les petites boulangeries et les mal ventilées.
Allergènes impliqués	- les protéines inhibitrices des α-amylase et de la trypsine du blé. - l'α-amylase provenant du blé et d'origine fongique (ajoutée pour faciliter la fermentation de la pâte). - des enzymes présents dans le blé ou d'origine fongique
Diagnostic	Faire un bilan respiratoire, qui montre une amélioration des symptômes après une période de repos (week-end) et une aggravation à la reprise. Des Prick-tests sont ensuite réalisés avec les différents antigènes connus (farine de blé, α-amylase…) afin de confirmer le diagnostic. Ou effectuer une recherche sérologique d'IgE spécifiques pour confirmer le diagnostic.

II.3.1.3. Allergie alimentaire

Tableau XIII : allergie alimentaire *(VIERK et al., 2008 ; MATRICARDI et al., 2008 ; RAMESH, 2008 ; TOVOLI et al., 2015 ; SAPONE et al., 2012).*

Prédominance	Plus fréquente cher les enfant.
Symptômes	dermatite atopique modérée à sévère, l'urticaire, obstruction bronchique, angioedèmes, nausées douleurs abdominales chocs anaphylactiques **Chez l'adulte :** ballonnements accompagnés de diarrhées.
causes	les gliadines et les protéines de transfert lipidiques non spécifiques.
Diagnostic	Réaliser des Prick-tests et rechercher les IgE spécifiques de ces allergènes. Les faux négatifs lors de ces tests sont plus fréquents chez les enfants. La confirmation du diagnostic est apportée après un test de provocation avec du gluten.

II.3.1.4. Anaphylaxie au blé induite par l'effort

Tableau XIV : Anaphylaxie au blé induite par l'effort *(BEAUDOUIN, 2010 ; TOVOLI et al., 2015)*

Particularités	C'est un type d'allergie alimentaire au blé chez l'adulte.
Conséquences	hypersensibilité systémique pouvant mettre en jeu le pronostic vital .
Symptômes	cutanées, respiratoires, gastro-intestinales et cardiovasculaires.
Facteur déclenchant	Les symptômes apparaissent après 30 minutes d'effort environ, l'ingestion de l'allergène précédant l'effort de quelques minutes à quelques heures. L'effort ou l'ingestion seuls ne déclenchent pas de symptômes. Elle est déclenchée par tous types d'effort, modérés à intenses.
responsable	ω5-gliadines.
Pathogénèse	La transglutaminase tissulaire de la muqueuse intestinale, activée par l'effort physique, lie les *ω5-gliadines*. En résulte la formation d'agrégats peptidiques stimulant les IgE, aboutissant à la réaction allergique.
Diagnostic	Il repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. La prophylaxie consiste à laisser 4 à 6 heures entre l'ingestion de du gluten et le début de l'effort des antihistaminiques, de l'adrénaline et une corticothérapie systémique est mis en place dans les cas les plus graves.

II.3.2. Intolérance non-cœliaque au gluten

Au cours des dernières décennies, des patients avec des symptômes digestifs et extra-digestifs, apparemment améliorés par l'élimination du gluten de leur alimentation, sans qu'un diagnostic de MC ou d'AB ne puisse être établi sont en augmentation *(CATASSI et al., 2008).*

II.3.2.1. Définition

L'INCG, ou « sensibilité au gluten » c'est l'apparition de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs suite à l'ingestion du gluten chez des individus qui ne sont atteints ni d'AB, ni de MC. Ses mécanismes physiopathologiques ne sont ni d'ordre allergique, ni d'ordre auto-immun et on ne retrouve par ailleurs pas d'anticorps dirigés contre la TGt 2 chez ces individus, non plus les comorbidités accompagnant la MC *(SAPONE et al., 2012).* L'INCG est causée par les céréales contenant du gluten sans que l'on ait pu jusqu'à maintenant incriminer avec certitude le gluten ou toute autre protéine ou élément antigénique responsable de ce syndrome. La terminologie employée pourrait changer pour « intolérance non-cœliaque au blé » (INCB), expression incohérente puisqu'elle exclue les autres céréales contenant du gluten et causant les mêmes symptômes *(CATASSI et al., 2008 ; VOLTA et al., 2014).*

II.3.2.2. Caractérisation

Il est à ce jour impossible de dessiner des contours nets à l'INCG comme on peut le faire pour la MC. Des études ont été réalisées et ont démontrées :

- que la prévalence de l'INCG est semblable à celle de la MC *(AZIZ et al., 2014) ;*
- L'âge moyen des patients est de 38 ans et les femmes semblent beaucoup plus exposées avec un ratio femmes/hommes est de l'ordre de 5 pour 1 (*VOLTA et al., 2014 ; AZIZ et al., 2014) ;*
- le délai d'apparition des symptômes (*Tableau XV)* est moindre que celui de la MC ; et supérieur à celui de l'allergie *(VOLTA et al., 2014).*

Tableau XV : Délais de survenue des symptômes après ingestion des produits contenant du gluten au cours d'une étude prospective *(VOLTA et al., 2014).*

délai	0 à 6h	6 à 24h	>24h
Distribution	50%	40%	10%

- 18% des cas d'INCG ont un parent atteint de MC *(AZIZ et al., 2014) ;*
- La sérologie décrit la présence d'IgA-AGA chez 50% des cas d'INCG (*VOLTA et al., 2012).*
- des carences sont observées, reflétant un défaut d'absorption des nutriments *(DIGIACOMO et al.,2013)* ; à cause de l'état inflammatoire léger de l'intestin, car les résultats de biopsies pratiquées, montrent une infiltration de la muqueuse duodénale (stade Marsh I) chez 31% des patients testés *(Tableau XVI) (VOLTA et al., 2014).*

Tableau XVI : Symptômes les plus souvent rapportés par les patients atteints d'INCG *(VOLTA et al., 2014).*

Symptômes digestifs	**Symptômes extra-digestifs**
ballonnements ; douleurs abdominales ; diarrhées (3 à 10 selles/j) ; douleurs ; épigastriques ; nausées ; aérophagie ; reflux gastro-œsophagien ; stomatite aphteuse ; alternance ; constipation/diarrhées ; constipation ; fissures anales ; hématémèse	Manque de bien-être ; fatigue ; maux de tête ; anxiété ; esprit embrumé ; engourdissement musculo-articulaire ; rash cutané ;perte de poids ; anémie ; dépression ; dermatite ; rhinite ; asthme ; prise de poids ; troubles du sommeil ; changements d'humeur ; hallucinations ; autisme ; schizophrénie

- L'hétérogénéité et l'inconstance temporelle des symptômes évoqués ainsi que l'absence de signes pathognomoniques et de marqueurs biologiques spécifiques rendent le diagnostic de l'INCG difficile *(CATASSI et al.,2008 ; VERDU, 2009*).

Les symptômes recoupent ceux de la MC et les aliments les causant sont également les mêmes, la littérature qualifie par conséquent l'INCG de « no man's land » dans les troubles

liés au gluten ou encore de « nouvelle frontière » *(CATASSI et al., 2008 ; VERDU, 2009*).

II.3.2.3. Diagnostic

Le diagnostic consiste en un suivi du patient pendant l'élimination et la réintroduction du gluten dans son régime alimentaire. Les experts ont défini les critères que doit remplir un patient pour engager ce processus diagnostic *(CATASSI et al., 2008)* :

- Persistance de symptômes digestifs ou extra-digestifs lors d'un RCG
- Sérologies négatives pour la MC et l'AG
- Aggravation des symptômes après ingestion de nourriture contenant du gluten

Les tests diagnostiques vont alors évaluer quantitativement la réponse clinique au RSG ainsi que les effets de la réintroduction du gluten. Avec le suivi de ce protocole, l'INCG ne repose plus uniquement sur un diagnostic d'exclusion des autres troubles liés aux gluten et pathologies digestives *(CATASSI et al., 2008).*

II.3.2.4. Comparaison avec les principaux autres troubles liés au gluten

L'INCG est mal connue et les résultats contradictoires de la littérature remettent en cause son existence. Le *(Tableau XVII)* permet de la situer par rapport à la MC et à l'AB.

Tableau XVII : Comparatif de l'INCG, de la MC et de l'AB *(CZAJA-BULSA, 2015).*

caractéristiques	MC	INCG	AB
Prévalence	1%	Plus proche de la réalité	1%
HLA	DQ2/DQ8 à 95% au moins	DQ/DQ8 autour de 50%	Pas d'influance
Anticorps dans le sérum	TGt 2,EMA, DGP, AGA.	IgG-AGA :40% à 50%	IgE diverses IgG-AGA : 25%
Histologie	Stade I à IIIc (III++)	Marsh 0à1	Marsh 0 à II
Délai de survenue des symptômes	Quelques jours à semaines	Quelques heures a jours	Quelques minutes
Symptômes	Digestifs et extra-digestifs		
Mortalité	augmentée	inconnue	Augmentée

II.3.3. Ataxie au gluten

Cette pathologie auto-immune (*Tableau XVIII),* est définie comme une ataxie idiopathique avec positivité des marqueurs sérologiques de la MC. Son pic d'incidence se situe à l'âge de 53 ans *(SAPONE et al., 2012).*

Tableau XVIII : Ataxie au gluten *(SAPONE et al., 2012).*

Symptômes	Signes oculaires(nystagmus) chez 80% des cas ; Entéropathie à la biopsie dans un 1/3 des cas ; signes gastro-intestinaux dans moins de 10% des cas
Causes	Réactivité croisée entre les antigènes des cellules de Purkinje et le gluten. Des dépôts d'IgA dirigées contre la TGt 2 se forment dans le cervelet.
Diagnostic	Mise en évidence des anticorps (IgA et IgG) dirigés contre les TGt 2 .
Traitement	Un RSG pendant un à deux ans.

II.3.4. Dermatite herpétiforme

Tableau XIX : Dermatite herpétiforme (*SAPONE et al., 2012 ; INGEN-HOUSZ-ORO, 2011)*

causes	C'est une dermatite bulleuse liée à l'ingestion de gluten.
la prévalence	- Se situe entre 1 et 6 cas pour 10 000 personnes - Les hommes sont plus touchés ; - La DH est plus rare aux âges extrêmes de la vie.
Symptômes	- Apparition de petits érythèmes maculeux qui se transforment vite en papules urticariennes puis en vésicules qui se percent, sèchent et forment des croûtes. Les lésions provoquent un prurit et des brûlures intenses. L'éruption se distribue symétriquement (c'est un signe caractéristique) au niveau de sites comme les coudes et le dessus des avant-bras le plus souvent, des fesses, des genoux, des épaules, de la face et du cou. - Elle se manifeste par 10% des patients présentent en plus des symptômes intestinaux d'intensité le plus souvent modérée.
Caractéristiques	- Les sérologies de la MC sont positives ; les patients ont le HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 comme pour la MC .65 à 75% sont classés Marsh II après biopsie les autres Marsh I. On observe toujours une MC silencieuse, latente ou active en association, c'est pourquoi la DH est parfois considérée comme une manifestation extra-digestive de la Mc ; 10% des cas la maladie devient chronique
Diagnostic	- posé par immunofluorescence directe des Ig sur les biopsies de peau saine prélevée autour des lésions.
Traitement	- consiste en l'administration de dapsone, qui inhibe la migration des Polynucléaires Neutrophiles (PNN), on suit le traitement pendant 6 à 24 mois apres disparition des symptomes. - On met également en place un RSG

II.3.5. Maladie coeliaque

Comme on la vue dans le chapitre I la maladie coeliaque et une entéropathie multifactorielle qui nécessite la présence d'un gène de prédisposition et une ingestion des céréales contenant du gluten pour son déclanchement ce qui fait d'elle une maladie chronique, et le seul traitement qui existe de nos jours il n'est que d'ordre préventif et il s'agit de l'adhérence un régime alimentaire sans gluten a vie.

II.4. Régime sans gluten

II.4.1. Principe et objectif

II.4.1.1. Principe du régime sans gluten

Pour adopter un RSG, le patient doit d'abord subir une série d'examens médicaux pour s'assurer de l'exactitude et de la précision du diagnostic. Le RSG est la seule solution permettant de limiter les dommages causés par la MC. L'alimentation du patient doit être exempte de gluten contenu dans les céréales comme le blé, l'orge, le seigle ainsi que leur sous-produits **(***WILLIAMSON et al., 2002 ; JADOUL, 2003 ; PIETZAK, 2005 ; MOUTERDE et al., 2008.)*.

Le gluten est présent sous différentes formes dans les produits du commerce, ce qui rend ce régime compliqué et contraignant. Le gluten ne doit pas être toléré même sous forme de traces dans les aliments destinés au malade ; c'est ainsi que les étiquettes de produits alimentaires doivent être lisibles *(BAILLARGEON, 2006.)*.

L'efficacité du RSG sur la MC est avérée, mais le risque d'un déficit nutritionnel est possible, c'est la raison pour laquelle des suppléments de fer, de calcium, ou de vitamines doivent être prescrits aux malades *(BAILLARGEON, 2006)*. Pour éviter toutes complication ou faux diagnostic de MC, il est préférable de ne pas introduire les produits laitiers dans le RSG pendant les premiers mois (et ce pendant 3 à 6 mois), si le malade a un déficit secondaire en lactase *(SRINIVASAN et al., 1999 ; BAILLARGEON, 2006)*.

II.4.1.2. Objectif

Le double objectif du RSG chez le cœliaque consiste à corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie et à diminuer le risque à long terme d'*ostéopénie* et des complications *néoplasiques*, notamment le lymphome malin de l'intestin grêle *(MATUCHANSKY et al., 2004 ; MEGIORNI et al., 2009)*.

D'autres maladies ont des symptômes similaires à la MC (par exemple l'intolérance non coeliaque au gluten ; Syndrome du côlon irritable...). Ainsi, l'adoption de cette diète sans

avis médical peut rendre le diagnostic plus difficile à établir, le médecin doit informer le patient des conséquences des écarts de régime... *(MOUTERDE et al., 2008)*.

II.4.2. Définition d'un aliment sans gluten

La définition stricte d'un aliment sans gluten demeure controversée, à cause de l'absence d'une méthode précise pour détecter d'une part le gluten dans les produits alimentaires, et aussi le manque de preuve scientifique de la quantité minimale de gluten tolérée par l'Homme d'autre part *(THOMPSON, 2008)*.

Jadis de l'avoine était interdit à cause de sa toxicité, cette notion a été révolutionnée par des résultats obtenus grâce à des études *in vitro* comme des investigations cliniques chez les adultes et les enfants ; ces études ont permis de conclure que l'avoine est sûre *(HOFFENBERG et al., 2000 ; JANATUINEN et al., 2002 ; KEMPPAINEN et al., 2009)*.

Actuellement, un aliment est considéré exempt de gluten selon le **Codex Alimentarius *établi par l'OMS*** s'il provient : d'une céréale dont la *Prolamine* n'est pas toxique (riz, maïs, soja, sarrasin, millet) ; d'une céréale potentiellement toxique mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50 mg/100g de poids sec, soit 10 mg de gliadine pour 100 g de poids sec ; d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec.

II.4.3. Aliments autorisés et aliments interdits

Tous les aliments naturels ou industriels contenant des produits dérivés du blé, du seigle ou de l'orge doivent être exclus de l'alimentation du malade. Tous les aliments préparés à partir de farine de blé, comme le pain, les pâtes, les pâtisseries et ceux dans lesquels de la farine a été ajoutée, tels que charcuterie, condiments, plats cuisinés, conserves doivent donc être éliminés de l'alimentation du malade. Le riz et le maïs sont permis ; la farine de blé peut être remplacée par de la Maïzena ou la farine de riz *(SCHMITZ et* GARNIER-LENGLINE, *2008)*. Les aliments autorisés et les aliments interdits dans le RSG sont présentés dans le (*Tableau XXI)*.

Tableau XX : des conseils diététiques pour la MC : aliments à privilégier et aliments à ne plus consommer *(GOMEZ, 2016).*

Groupe d'aliments	Consommation libre	A supprimer
Laits	Tous	Laits aromatisés et parfumés
Produits laitiers	Produits maisons ou natures/petits suisses.	Yaourt et équivalents aux fruits. Préparation industrielles : flan, crème..
Fromages	Oui	Fromage à tartiner.
Viandes	Oui	Conserves, plats industriels, surgelés à partir de viande cuisinée.
Charcuterie	Charcuterie maison.	Merguez, pâté, cachir,..
Poissons	Oui Conserve au naturel	Poissons cuisinés du commerce, panés, plats à base de fruits de mer ou de poisson(crêpe, quiche).
Œufs	Oui	Œufs en poudre.
Pomme de terre	Oui Fécule, flocons	Purée instantanée, Pomme de terre cuisinées, en conserve, surgelées.
Céréales	Maïs, maïzena, Pâtisserie maison, Pates, biscottes et pain sans gluten	Blé et dérivés, farine, semoule, pates, plats préparés, Pain de seigle, pain de mie, biscottes, chapelure, biscuits, pâtisseries du commerce, orge, avoine.
Légumes	Oui	Couscous, conserves, surgelés, Potage aux légumes.
Fruits	Oui	Compotes du commerce, Conserves.
Produits sucrés	Sucre, miel, Confiture pur sucre, Bonbons acidulés, Pâtisseries maison, Poudre chocolatée.	Confiture du commerce. Pâtisserie, biscuit, gâteaux, confiserie, pâte d'amande, pate de fruits.
Matieres grasses	Oui	Margarine, Sauce du commerce liée :à la farine.
Boissons	Oui	Bière , Poudre pour boisson.
divers	Poivre en grain Moutarde sans sel de maison	Poivre et épices moulus, Condiments, sauces, Moutarde comportant de l'amidon.

II.4.4. Bénéfices du régime sans gluten

L'effet du RSG est le plus souvent spectaculaire *(Figure 25),* en particulier chez l'enfant. Les troubles de comportement se corrigent, après de 2 à 3 jours, il retrouve son appétit, puis dans les semaines qui suivent, son entrain. Les selles se normalisent en quelques jours à quelques semaines. Quelques jours après la suppression du gluten, la Stéatorrhée commence à diminuer. L'excrétion des graisses dans les selles est normale 10 à 15 jours plus tard. La reprise pondérale peut survenir dans les jours qui suivent l'exclusion du gluten ; Elle se stabilise après trois semaines du RSG. Le rattrapage statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral et la croissance retrouve sa vitesse normale après 2 ans environ chez le nourrisson, parfois plus chez l'enfant plus âgé *(SCHMITZ et* GARNIER-LENGLINE.*, 2008)*.

Les conséquences nutritionnelles de la malabsorption s'effacent en plusieurs mois, de sorte que, après 1 an de RSG, les principales constantes biologiques sont normales, y compris la minéralisation osseuse. Les lésions histologiques s'effacent en quelques mois à quelques années. La muqueuse est souvent presque normale qu'après 1 an *(SCHMITZ et* GARNIER-LENGLINE.*, 2008)*.

Le strict respect du RSG demeure la seule solution préventive des formes rares, et le retrait complet de gluten chez les patients de la MC permet la normalisation du taux de mortalité *(CORRAO et al., 2001 ; WEST et al., 2004)* aussi bien que l'amélioration de la majorité des complications relatifs comprenant l'ostéoporose et l'ostéopénie *(TAU et al., 2006),* l'anémie, les symptômes gastro-intestinaux *(DEWAR et CICLITIRA, 2005),* le risque de la malignité *(GREEN et al., 2003 ; WEST et al., 2004),* et dans plusieurs études, le bien-être psychologique et la qualité de vie *(ADDOLORATO et al., 2001).*

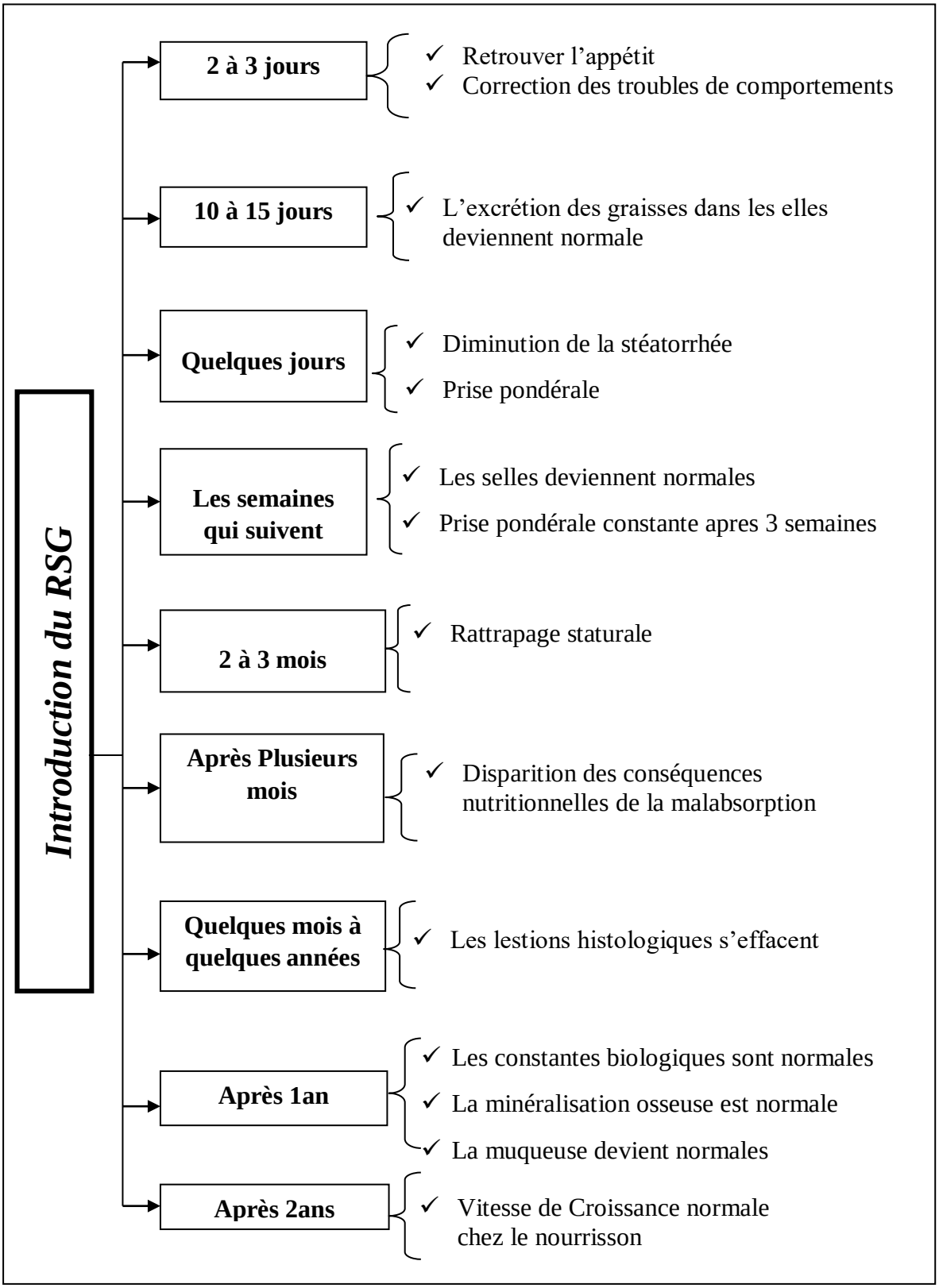


Figure 25 : diagramme résumant les principales améliorations après l'introduction du RSG pour un malade cœliaque (suivie chronologique) *(ORIGINAL, 2022ₐ.)*

II.4.5. Problèmes et risque du régime sans gluten

La gestion de la MC confirmée est l'adhérence à un RSG à vie, tandis que ceci semble comme un traitement simple, le plus compliquer reste la conformité du patient à toutes ces restrictions diététiques, qui constitue un véritable défi pour lui et son entourage.Les facteurs qui contribuent à l'enfreint du régime incluent le manque de disponibilité des aliments sans gluten, en particulier en mangeant hors de la maison, le goût moins acceptable des produits sans gluten et les difficultés de la préparation des plats sans gluten.La très grande diversité des aliments contenant du gluten, non précisé dans de nombreuses préparations, rend le suivi du régime difficile surtout au débutant, notamment par la perte de convivialité (l'exclusion sociale), et aussi par le surcoût des produits de substitution *(VAHEDI et al., 2001).*

L'entrée à l'école est le moment critique où on peut observer un dérèglement de la diète c.-à-d. le suivit du RSG pour un enfant diagnostiqué, car il est souvent tenté par les produits qui continent du gluten consommé par ses camarades comme le pain et les pâtisseries ainsi que les confiseries. Leur régime est difficile à suivre dans les cantines scolaires et les collectivités. Le manque d'appétit lié du plaisir à la prise individuelle des repas, donc la perte lors des prises alimentaires collectives *(KHALAFALLA et BUSHARA., 2005 ; HADJIVASSILIOU et al., 2010).*

La MC peut également se présenter sous la forme d'une large gamme de symptômes psychiatriques *(KHALAFALLA et BUSHARA, 2005 ; HADJIVASSILIOU et al., 2010).* Ceux-ci étant plus fréquents à l'âge adulte, tel que l'épilepsie avec calcifications, la neuropathie périphérique, les maux de tête, l'ataxie cérébelleuse, l'oppression et la dépression *(REILLY et al., 2011).* Certaines études ont démontré que le risque de dépression augmente selon la manière avec laquelle le régime est suivi *(CIACCI et al., 2005).* Ces problèmes dus au RSG incitent à rechercher un traitement substitutif ou complémentaire.

L'ingestion involontaire du gluten peut se produire en raison des traces de gluten dans une large variété de substances alimentaires et de médicaments, de la contamination des produits sans gluten avec du gluten pendant le traitement et le faux étiquetage des aliments de la part des fabricants, etc.

La série de problèmes rencontrés quotidiennement et spécialement par les malades cœliaques Algériens concerne essentiellement :

-la non disponibilité et la non diversité des produits sans gluten ;

-le surcoût des produits de substitution ;

-les produits sans gluten ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale Algérienne ***(****BERRAH et al., 2000)****.*** Contrairement à la France où les dépenses afférentes pour le régime sans gluten, font l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie à hauteur de 60% du tarif de la Liste des Produits et Prestations remboursables (LPP) de la Sécurité *Sociale* ;
-la mauvaise qualité des produits sans gluten commercialisés sur le marché Algérien les rendant de faible palatabilité ;
-la fabrication de galette ou de pain sans gluten, tout en substituant la farine de blé par celle de riz ou de maïs, donne des produits moins légers et peu appréciés par les cœliaques ;
-le manque d'organismes spécialisés pour l'information des malades et leurs familles sur les détails de leur maladie et la diététique appropriée (aliments interdits et recettes non coûteuses des aliments autorisés) ;
-une insuffisance de motivation et de sensibilisation des industriels et investisseurs nationaux pour la fabrication de produits sans gluten (*BENATALLAH 2009*) ;
-la rareté des restaurants qui préparent des plats sans gluten.

Comme pour tout régime d'exclusion, le RSG peut avoir des conséquences en termes de couverture des besoins nutritionnels. Les céréales, sources de gluten, sont aussi des sources de protéines, de vitamines du groupe B, de fibres, de minéraux (magnésium, phosphore, potassium) et de micronutriments (zinc, fer). Leur suppression peut être responsable d'un déséquilibre alimentaire et de déficits nutritionnels, d'autant plus si d'autres évictions alimentaires sont associées, comme celle des produits laitiers *(ROSTAMI et al, 2017).*

De plus, les produits industriels sans gluten sont souvent plus riches en lipides et/ou en sucre, donc en calories, ou encore plus salés que leurs équivalents avec gluten (*FONDS FRANÇAIS POUR L'ALIMENTATION ET LA SANTE., 2016 ; ROSTAMI et al., 2017) ;*

Le RSG pourrait être un facteur de risque du syndrome métabolique ; cependant, il faut noter que l'obésité augmente de la même façon dans la population des malades cœliaques que dans la population générale *(ROSTAMI et al., 2017).* Une récente étude suggère également que le RSG pourrait favoriser les pathologies coronariennes (*LEBWOHL et al., 2017).* Les conseils d'un diététicien sont essentiels pour apprendre au patient non seulement les bases du régime sans gluten mais également à équilibrer son alimentation avec des céréales non sources de gluten, des pseudo-céréales, des féculents et des légumineuses (*Tableau XXI)* et l'alerter sur la nécessité d'une consommation modérée de produits manufacturés sans gluten.

Tableau XXI : comparaison des valeurs nutritionnels entre un pain complet et un pain sans gluten pour 100g de matière *(CIQUAL, 2020).*

Paramètre	Pain sans gluten	Pain complet à la farine T150
Valeur énergétique (Kcal)	*261*	*244*
protéine	*2.62 g*	*8.51g*
glucide	*51.8 g*	*43.3g*
Lipide	*3.3 g*	*1.9g*
Fibres	*6.5g*	*6.9g*
Vitamines		
Vit B1 (Thiamine)	*0.045* mg	*0.11g*
Vit B12 (Riboflavine)	*0.02* mg	*<0.01g*
Vit B3 (Niacine)	*0.15* mg	*<0.1g*
Vit B6 (pyridoxine)	*0.025* mg	*0.087mg*
Vit B9(Acide folique)	*10.7* µg	*35.6µg*
Vit C(Acide ascorbique)	*38.6* mg	*<0.5mg*
Minéraux		
Fer	*0.5* mg	*2.1mg*
Zinc	*0.36* mg	*1.4mg*
Magnésium	*16* mg	*51mg*
Sodium	*624* mg	*248mg*
Potassium	*75* mg	*240mg*
Phosphore	*95* mg	*180mg*

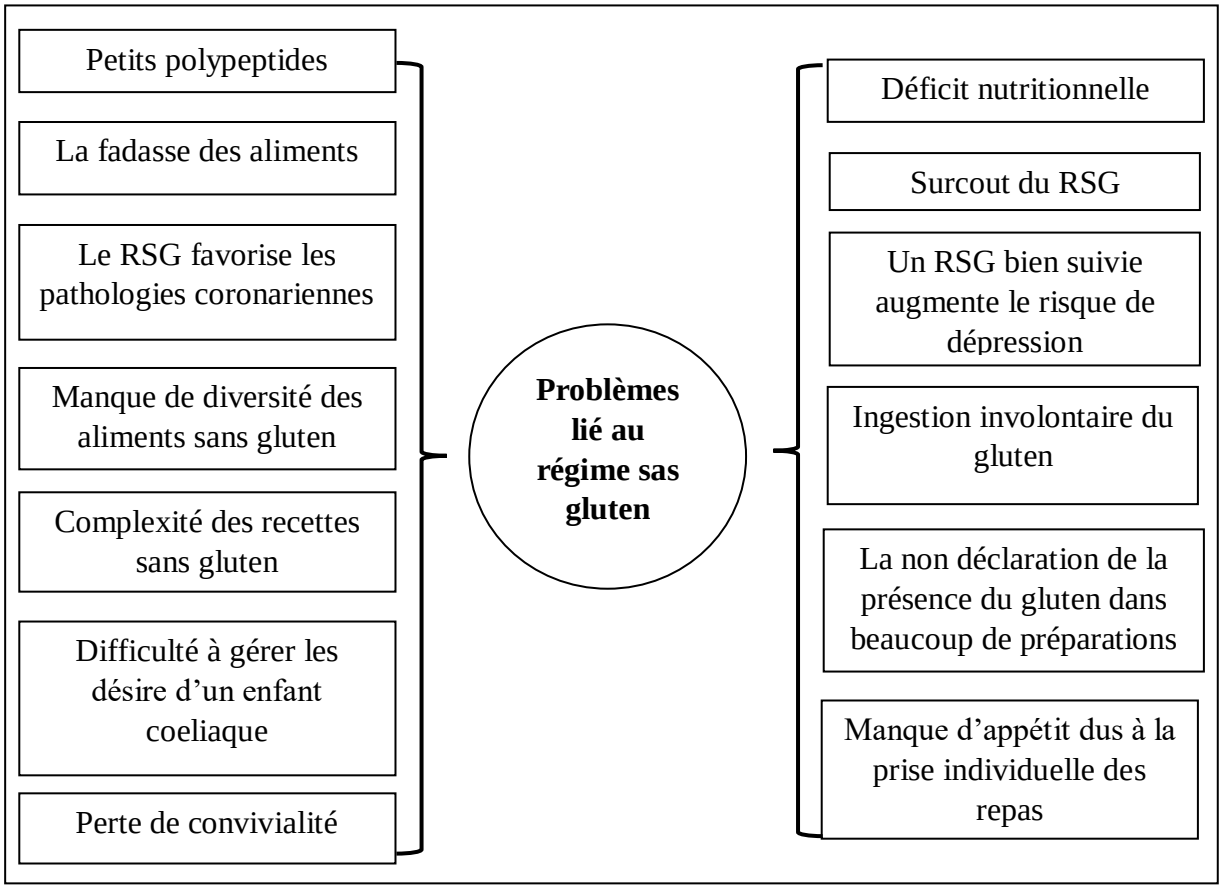


Figure 26 : diagramme résumant les principaux problèmes liés au RSG (*ORIGINALE, 2022$_a$).*

II.4.6. Résistance au régime sans gluten

Chez environ 17% des cas, l'absence de réponse clinique et histologique après trois à six mois de RSG strict permet de définir la résistance vraie au régime *(MURRAY, 2005).* Cependant, la cause la plus commune d'une réponse pauvre est une ingestion continue de gluten. La résistance clinique et/ou histologique d'une MC au RSG nécessite une approche diagnostique systématique comprenant cinq étapes successives.

II.4.6.1. Première étape

Elle consiste à confirmer un diagnostic positif de la MC en observant ses principaux arguments de la MC comme (*TRIER, 1998)* :

-une atrophie villositaire totale ou subtotale, associée à une hyperplasie des cryptes et surtout à une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), qui doit être présente sur les biopsies duodéno-jéjunales fixées comme le montre les deux photos comparatives de la (*Figure 27)*. En cas de doute, une étude immuno-histochimique sur coupes fixées ou

congelées sera réalisée. Au cours de la MC, les LIE sont des cellules exprimant à leur surface les marqueurs T CD3, CD2, CD7, dont 70 à 90% ont une fonction cytotoxique-suppresseur et expriment CD8. Ces lymphocytes sont également caractérisés par une expression constante de la *β7-intégrine HML1* ou *αEβ7 (CD103)*. La majorité des LIE de l'Homme expriment le récepteur de surface à l'antigène *TCRαβ* et une minorité le *TCRγδ*. Une des caractéristiques de la MC est l'augmentation du pourcentage de LIE exprimant le *TCRγδ* indépendamment de l'activité de la maladie et de la prise de gluten *(CERF-BENSUSSAN et al., 1993)*.

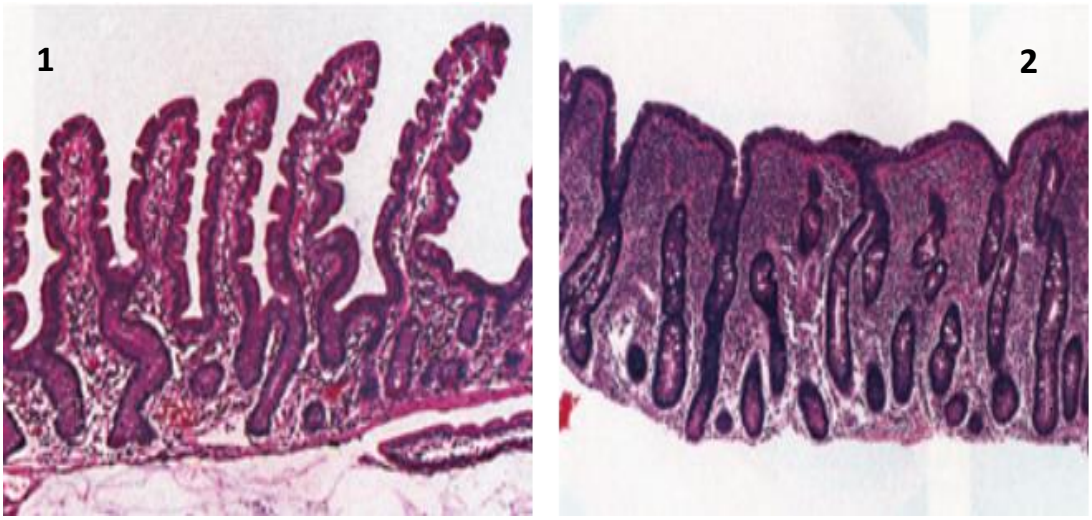


Figure 27 : **Photo 1**. Biopsie duodénale normale**. Photo 2.** Biopsie duodénale anormale avec atrophie villositaire, hyperplasie des cryptes et infiltration lymphocytaire intraépithéliale. *(EMORY et al., 2000)*.

-la présence d'anticorps anti-endomysium sériques est quasi pathognomonique du diagnostic de MC puisque sa sensibilité est supérieure à 90% et sa spécificité supérieure à 95%. Les anticorps anti-gliadine ou anti-réticuline sont moins sensibles et spécifiques, mais leur positivité est également très suggestive du diagnostic de MC (*TRIER, 1998)*.

-en cas de doute du diagnostic, la mise en évidence du phénotype HLA- (DR3), (DR7), (DQW2), qui est retrouvé chez plus de 90% des malades (mais également chez 20 à 30% de la population générale) (*TRIER, 1998)*

-des antécédents familiaux de la MC ou l'association à une dermatite herpétiforme ou à un DT1 conforteront également le diagnostic d'intolérance au gluten (*TRIER, 1998)*

-éloigné toutes les autres causes d'atrophie villositaire comme : la sprue collagène ; la giardiase ; la sprue tropicale ; la diarrhée post-infectieuse ; l'intolérance aux protéines de lait ; la tuberculose ; le sida ; la maladie de Whipple ; l'entérite post-radique ; la maladie de Crohn ; la gastroentérite à éosinophiles ; l'entéropathie auto-immune.

II.4.6.2. Deuxième étape

La cause la plus fréquente de non-réponse à un RSG est une mauvaise observance (suivis) volontaire ou non de ce régime. En effet, des molécules de gluten peuvent être apportées même à des doses faibles dans certains aliments ou excipients de certains médicaments comme le (Trimebutine Mylan générique de *Debridat®, Doliprane* en comprimé sec, *Tardyferon®), L'**annexe 02*** montre les étapes à suivre sur le site *Thériaque* pour avoir une liste des médicaments contenant du gluten mise à jour régulièrement.

Un mauvais suivi du régime est suspecté si les anticorps anti-endomysium n'ont pas disparu après six à douze mois de traitement et si le nombre de LIE n'a pas significativement diminué sur les biopsies duodénales de contrôle. En effet, chez les malades suivant un RSG, les anticorps anti-endomysium sont toujours absents, l'atrophie villositaire sévère est exceptionnelle et le nombre moyen de lymphocytes intra-épithéliaux est inférieur à 20 pour 100 cellules épithéliales *(LABERENNE et al., 1996).*

II.6.3. Troisième étape

Si la diarrhée persiste, mais qu'il existe une repousse villositaire, il faut rechercher une autre cause à la diarrhée. *FINE et al., (1997) ont* a montré la persistance d'une diarrhée chez environ 20% des patients atteints de MC, alors que ceux-ci suivaient strictement leur RSG. Une colite microscopique, une diarrhée fonctionnelle, une incontinence anale ou une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) (altération de la production d'enzymes digestives pancréatiques et/ ou de leur utilisation dans le processus de dégradation des macronutriments apportés par l'alimentation) étaient les causes les plus fréquentes de la diarrhée *(FINE et al., 1997).*

II.4.6.4. Quatrième étape

Lors de cette étape, la rechercher d'un lymphome intestinal associé à la MC est envisagé si le régime est bien suivi et que persistent des symptômes cliniques : un amaigrissement, des douleurs abdominales, un saignement ou de la fièvre. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome de phénotype T, qui peut compliquer ou révéler la MC, essentiellement chez l'adulte *(WRIGHT, 1995)*. Sa survenue est favorisée par la non-observance du RSG *(HOLMES et al., 1989).* Sa mise en évidence nécessite le plus souvent la réalisation des endoscopies haute et basse, une entéroscopie, un transit du grêle, un scanner, voire recourir à une *laparotomie* en cas de forte suspicion. *(MURRAY et al., 1995).*

La filiation entre MC et lymphome a également été suggérée par la mise en évidence de réarrangements monoclonaux T associés à l'expression de la protéine p53 (une protéine qui favorise l'expression de gènes qui doivent réparer les dommages cellulaires). Sur les tissus

intestinaux non tumoraux adjacents au lymphome invasif, mais avec un aspect d'atrophie villositaire identique à celui observé au cours de la MC *(MURRAY et al., 1995)* ...

II.4.6.5. Cinquième étape

Si aucun lymphome invasif n'est mis en évidence, le diagnostic de sprue réfractaire, ou atrophie villositaire résistante au RSG, peut être envisagé. Histologiquement, l'AV observée au cours de la sprue réfractaire est identique à celle observée au cours de la MC, avec une atrophie totale ou subtotale associée à une augmentation importante du nombre de *LIE*. La sprue réfractaire est un syndrome de malabsorption sévère avec atrophie villositaire résistant au RSG strict depuis plus de 6 mois *(TRIER et al., 1978 ; WEINSTEIN, 1994)*.

Cependant, le phénotype de ces *LIE* est différent de celui observé au cours de la MC active. Il existe, une population lymphoïde T intestinale monoclonale de phénotype anormal, exprimant le CD3 de façon intra-cytoplasmique mais non les autres marqueurs T habituels tels que CD8, TCR et CD4. Cette population lymphoïde T anormale est présente chez la plupart des malades, au niveau de l'intestin grêle, mais également au niveau du côlon.

L'existence d'un réarrangement monoclonal du TCRγ pourrait lui conférer un potentiel lymphomateux. Ces anomalies phénotypiques et moléculaires ne sont pas retrouvées au cours de la MC active secondairement sensible au RSG et constituent ainsi un outil de diagnostic pour différencier une sprue réfractaire d'une MC avec RSG mal suivi *(CELLIER et al., 1998*). Il est à noter que cette anomalie phénotypique avec expression du CD3 sans expression du CD8 (appelée *« trou phénotypique »*) peut être mise en évidence par un immunomarquage simplifié sur des coupes fixées n'utilisant que les marqueurs CD3 et CD8, et qu'elle permet ainsi la réalisation d'études rétrospectives *(PATEY et al., 1997)*.

La sprue réfractaire est une entité apparentée à la MC, puisqu'il existe dans certains cas une amélioration clinique et histologique initiale sous RSG, des anticorps anti-gliadine ou anti-endomysium détectables et les mêmes phénotypes HLA DQW2 de susceptibilité *(CELLIER et al.,1998*). Sur le plan thérapeutique, la corticothérapie, associée ou non à une nutrition parentérale, permet une amélioration clinique dans environ 70% des cas, mais l'amélioration histologique est exceptionnelle. Des traitements par immunosuppresseurs (traitements qui limitent l'action du système immunitaire), comme l'*azathioprine*.

La *Figure 28* représente un schéma du bilan du suivi de la MC ; ce schéma consiste en une vue d'ensemble des étapes abordées dans les chapitres précédant pour une compréhension de l'origine de la résistance au gluten ; ce schéma permet aussi de comprendre comment y faire face et prendre le malade en charge pour éviter des complications.

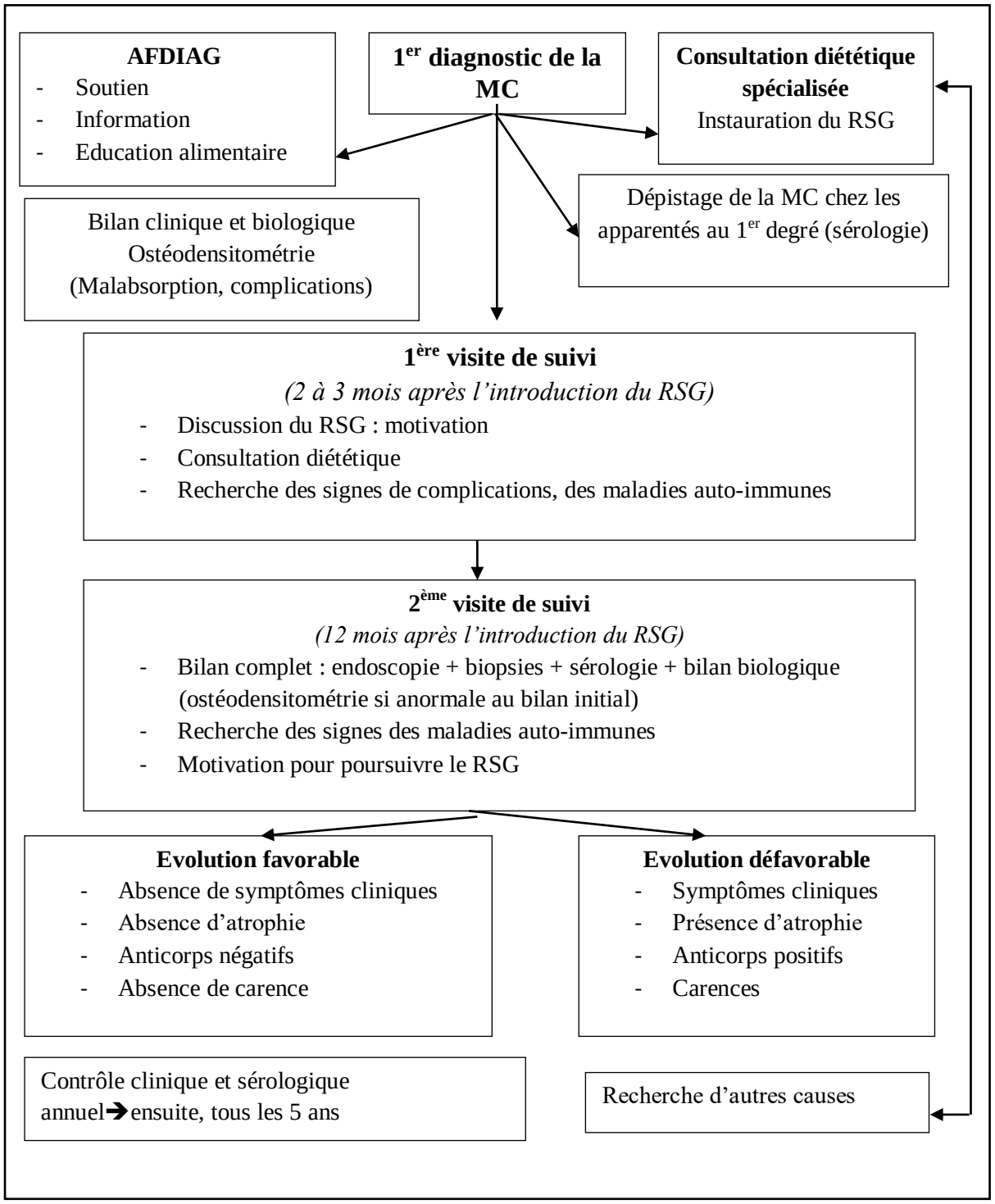


Figure 28 : Schéma du bilan de suivant de la MC *(WEBER, 2012).*

II.4.7. Régime alimentaires sans gluten adapté

Comme cité précédemment, le RSG est un remède efficace pour soulager le malade mais la restriction alimentaire rend le choix difficile. Ceci entraîne un déficit alimentaire. Ainsi, il est indispensable de concilier entre un RSG et un équilibre alimentaire. Le menu d'une semaine est planifié en tenant compte des apports journaliers recommandés intégrés dans le *Tableau XXII,* il donne un exemple de menu.

Tableau XXII : Apports nutritionnels recommandés (ANR) (*SANTE CANADA, 2010).*

	enfant	**Homme**	**Femme**	**Femme enceinte**	**Sujet âgée (51 à +70 ans)**	
					Femme	**homme**
Apport calorique						
Protéines (g/j)	19	56	46	71	46	56
Glucide (g/j)	130			175	130	
Fibre (g/j)	25	38	25	28	21	30
Eau (l/j)	1,7	3,7	2,7	3	2,7	3,7
Calcium (mg/j)	1000				1200	
Iode (µg/j)	90	150		220	150	
Fer (mg/j)	10	8	18	27	8	
Magnesium (mg/j)	130	400	310	350	320	420
Vit A (µg/j)	400	900	700	770	700	900
Vit D (µg/j)	15				15 à 20	
Vit E (µg/j)	7	15				
Vit K (µg/j)	55	120	90		90	120
Vit C (µg/j)	25	90	75	85	75	90
Riboflavine (µg/j)	0,6	1,3	1,1	1,4	1,1	1,3
Thiamine (µg/j)	0,6	1,2	1,1	1,4	1,1	1,3
Niacine (mg/j)	8	16	14	18	14	16
Vit B6 (µg/j)	0,6	1,3	1,3	1,9	1,5	1,7
VIt B12 (µg/j)	1,2	2,4		2,6	2,4	
Folates (µg/j)	200	400		600	400	

Tableau XXIII : exemple de répartition alimentaire journalière (*VENESSON, 2013).*

Petit déjeuner	**Déjeuner et diner**
- Café ou thé sucré - Céréales sans gluten - Lait entier ou demi-écrémé Ou : - Pain ou biscotes sans gluten - Beurre + confiture ou miel - 1 verre de jus de fruits	- Crudité vinaigrette - Viande ou poisson (100g) ou 2 œufs - Féculents ou céréales autorisées (200 g ou plus) a l'un des deux repas - Légume verts plus pain sans gluten a l'autre repas fromage ou laitage - Fruits

Tableau XXIV : composition d'un régime sans gluten sain et nutritionnel *(GOMEZ, 2016).*

Protéines	Viande, poisson, ou 2 œufs, laits, fruits secs, céréales autorisés, chou frisé, épinards, artichaut, brocolis, la mâche, la courge, légumes secs et le riz.
Glucides	Privilégier les glucides lents : pâtes sans gluten, riz et légumes secs.
Lipides	Varier les sources alimentaires : beurre, mélange d'huiles, poisson gras...
Fibres	Choisir autant que possible des grains entiers sans gluten, comme : le riz brun ; les fruits, légumes et haricots.
Calcium	Privilégier le calcium alimentaire au calcium des compléments alimentaires : lait et produits laitiers, le lait de soja ; les épices : cannelle, thym, cumin, persil ; poisson ; les amandes, épinards, haricots ; les fruits : kiwi, clémentine, orange, abricots, murs…
Fer	Les céréales enrichies et sans gluten, les viandes maigres et les légumineuses sont d'excellentes sources de fer.
Vitamines	Une fois que les intestins sont guéris, une variété de fruits, légumes, légumineuses, noix, produits laitiers, viandes, graisses saines et grains entiers sans gluten devraient fournir toutes les vitamines nécessaires .

Toutefois, des symptômes de la MC peuvent se manifester en dépit de l'absence de gluten dans les menus préparés. Des problèmes gastro-intestinaux non liés au gluten peuvent être causés par *:*

- des aliments acides (le vinaigre, la tomate et les agrumes) causant des symptômes de reflux ;
- le sorbitol (sucre non digestible) et mannitol, édulcorants dans certains médicaments et les bonbons diététiques causent des ballonnements, gaz, crampes et diarrhées ;
- la gomme de guar est utilisée dans des produits sans gluten et peut provoquer des gaz, des ballonnements et des douleurs abdominales ;
- le lactose suite à une déficience de lactase dans un intestin non guéris complètement. Ainsi, la consommation de lait ou produits laitiers en grande quantité peut provoquer une augmentation des gaz, ballonnements, douleurs abdominales et diarrhées ;
- les allergènes alimentaires contenus dans des produits tels que le lait, le soja, les noix, la levure, les œufs, le maïs et le fructose peuvent causés des intolérances alimentaires ;
- le lin peut augmenter le nombre de selles ;
- certains additifs alimentaires pouvant contenir du gluten (*Tableau XXV) ;*

(GREEN et CELLIER, 2007)

Tableau XXV : additifs alimentaires pouvant contenir du gluten

code	Signification	famille
E411	Gomme d'avoine	Epaississant
E1400	Dextrine, amidon torréfié	
E1401	Amidon traité aux acides	
E1402	Amidon traité aux alcalins	
E1403	Amidon blanchi	
E1404	Amidon oxydé	
E1405	Amidons traités aux enzymes	
E1410	Phosphate d'amidon	
E1411	Glycérol de di amidon	
E1412	Phosphate de di amidon	
E1413	Phosphate de di amidon phosphaté	
E1414	Phosphate de di amidon acétylé	
E1420	Amidon acétylé	
E1421	Amidon acétylé à acétate de vinyle	
E1422	Adipate de di amidon acétylé	
E1423	Glycérol de di amidon acétylé	
E1440	Amidon hydroxypropylé	
E1442	Phosphate de di amidon hydroxypropylé	
E1443	Glycérol de di amidon hydroxypropylé	
E306	Vitamine E (peut être extrait de l'huile de germe de blé)	Antioxydant

Néanmoins, le régime alimentaire sans gluten pourrait induire une dénutrition. A cet effet, des produits alimentaires sains doivent en être choisis. Beaucoup d'aliments sans gluten peuvent avoir une teneur en gras plus élevée que leurs équivalents qui contiennent du gluten. Les personnes atteintes de la MC souffrent souvent d'ostéopénie et d'ostéoporose ; ainsi des aliments riches en calcium doivent être dans son alimentation. Lorsque le tractus digestif est guéri, il peut absorber tous les nutriments dans les aliments. Cela peut causer un gain de poids involontaire, même si l'apport en calories n'a pas changé. Des changements dans le régime alimentaire pour éliminer les aliments contenant du gluten peuvent aussi conduire à une diminution de l'apport calorique et par conséquent une perte de poids. Dans le cas du remplacement de la farine de blé uniquement par du riz blanc transformé, la carence en fibres peut causer de la constipation. A l'inverse, le fait d'ajouter trop rapidement de grandes

quantités de grains riches en fibres au régime peut causer des diarrhées. Il est essentiel d'inclure des sources saines hautes en fibres à un régime sans gluten. Un supplément de vitamines et minéraux peut être nécessaire après avoir obtenu le diagnostic de l'enfant. Les dommages causés à la muqueuse intestinale peuvent causer une diminution d'absorption de fer, de calcium, d'acide folique et d'autres vitamines B. A cet effet, il faut enrichir tous les aliments sans gluten, vit B, acide folique et fer pour endiguer toute carence. Ce manque peut contribuer à des carences en vitamines et minéraux *(GREEN et CELLIER, 2007).*

II.4.8. Réglementations des aliments sans gluten

II.4.8.1. Définitions

Le *Codex Alimentarius* a mis en place différentes définitions en fonction de la teneur en gluten de l'aliment ou du produit final destiné à la consommation. Les aliments exempts de gluten sont des produits composés, fabriqués ou constitués à partir : d'éléments ne contenant pas de blé, de seigle, d'orge, d'avoine ainsi que leurs variétés croisées. La teneur en gluten ne doit pas dépasser 20 mg/kg au total, et d'éléments contenant du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ainsi que leurs variétés croisées mais étant traités spécialement afin de retirer le gluten pour que la teneur en gluten ne dépasse pas au total 20 mg/kg. Les aliments spécialement traités pour réduire leur teneur en gluten entre 20-100 mg/kg contenant d'éléments à base de blé, de seigle, d'orge, d'avoine ou de leurs variétés croisées.

II.4.8.2. Etiquetages et logo

La commission des communautés européennes a mis en place un règlement, (n°41/2009) relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten : *(Règlement (CE) N°41/2009 de la commission du 20 janvier 2009 relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten).*

Ce règlement permet aux fabricants d'apposer la mention « très faible teneur en gluten » pour les aliments spécialement traités en vue de réduire leur teneur en gluten entre 20-100 mg/kg. La mention « sans gluten » ne peut figurer que sur les denrées alimentaires dont la teneur en gluten ne dépasse les 20 mg/kg. Ces deux mentions doivent figurer à proximité du nom du produit vendu.

Le logo « épi barré » *(Figure 30)* permet aux consommateurs de sans gluten d'être assurés que le produit le possédant appartient aux aliments qualifiés comme étant exemptés de gluten. Ce logo a été créé par l'association cœliaque du Royaume-Uni et il est maintenant la propriété de l'association européenne des sociétés cœliaques *Association of European Coeliac Societies (AOECS).* Cette dernière autorise les associations nationales comme l'association française des intolérants au gluten *(AFDIAG)* à l'utiliser. L'AFDIAG a déposé le logo représentant un épi barré à l'institut national de la propriété intellectuelle. En France, ce logo permet de référencer pas moins de 3500 références actuellement disponibles. Les adhérents de l'association ont la possibilité de bénéficier d'une liste, réactualisée annuellement, des produits estampillés du logo.

II.4.8.3. Contrôles

Les contrôles de qualités sont indispensables pour assurer la conformité des produits alimentaires sans gluten. Pour qu'une denrée alimentaire dispose du logo « épi barré », les industriels doivent réaliser des analyses régulières et obtenir une teneur en gluten inférieure à 20 mg/kg. De plus, un audit doit être réalisé chaque année auprès de l'AOECS, afin de

Figure 30 : Logo « épi barré »

justifier l'absence de contamination, par des résidus de gluten, et ce à chaque étape de fabrication : conditionnement, expédition, etc. *(AFDIAG,2021)*

Concernant les méthodes d'analyses, ces dernières doivent être validées et calibrées avec une limite de détection de la teneur en gluten inférieure ou égale à 10 mg/kg***)*** *(AFDIAG,2021)*. La détermination quantitative du gluten repose sur une méthode immunologique de type ELISA ou toutes autres méthodes équivalentes en termes de sensibilité et spécificité. L'anticorps (Ac) utilisé pour la détection doit être spécifique des peptides toxiques du gluten et ne doit pas interagir avec les autres constituants du produit à analyser.

<u>Chapitre III :</u> Discussion sur les nouvelles pistes préventives et thérapeutiques de la maladie cœliaque

III. les nouvelles pistes préventives et thérapeutiques de la maladie cœliaque

III.1 Préventions futures

La prévalence croissante de la MC et la difficulté du traitement par le RSG incitent les scientifiques à réfléchir sur de nouvelles pistes à la fois préventives et thérapeutiques.

III.1.1. Nouvelles pistes préventives chez le nourrisson

Trois hypothèses ont été étudiées mais sont à confirmer dans des études de grande cohorte :

- 1er hypothèse : Le *Rotavirus* (infection virale du tube digestif qui se transmet par voie oro-fécale) possède des analogies de structure avec la gliadine, il pourrait ainsi faciliter le déclenchement de la MC. Il provoque des troubles intestinaux graves et abîme l'intestin. Le vaccin contre le *Rotavirus* est envisageable chez tous les nourrissons apparentés de 1er degré avec un malade coeliaque et/ou chez les porteurs des HLA de prédisposition *(PAVONE et al., 2007*).

- 2eme hypothèse : Elle considère que les enfants, prédisposés, qui naissent en automne, ont un risque supplémentaire d'avoir la MC, dû au risque accru d'infections intestinales des bébés qu'en été. Les couples porteurs des HLA de prédisposition pourraient programmer les naissances de leurs enfants durant la période estivale *(NAMATOVU et al., 2016).*

- 3eme hypothèse : Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans l'estomac (médicaments utilisés pour réduire la sécrétion d'acide gastrique comme l'*Oméprazole)* diminueraient la digestion des protéines notamment le gluten et favoriseraient ainsi la MC. Les IPP seraient contre-indiqués chez les enfants apparentés de 1er degré avec une personne atteinte de MC et/ou aux porteurs des HLA de prédisposition *(ANDRENARONSSON et al., 2016).*

III.1.2. Prévention chez les apparentés

L'analyse (typage) du HLA des frères et sœurs des patients atteints de MC est vivement recommandée. En cas de positivité du HLA, ces patients génétiquement prédisposés à la MC seront dans l'obligation d'un suivi régulier et d'un RSG *(FREEMAN, 2015).*

III.2 Traitement futur

Le régime strict sans gluten est très fastidieux. Il nécessite une motivation considérable du patient et de sa famille. Les cibles alternatives potentielles actuellement étudiées, sont censées protéger les patients d'ingestions mineures de gluten non intentionnelles ou inévitables. Ces stratégies visent trois principaux facteurs pathogènes : le facteur

environnemental (gluten), les prédispositions génétiques et la perméabilité intestinale anormale *(FREEMAN, 2015).*

III.2.1. Elaboration de céréales génétiquement modifiées

Les peptides de gliadine du gluten sont caractérisés par la présence de la glutamine, un acide aminé substrat pour la *transglutaminase* tissulaire (*SCHUPPAN, 2016).* Cette réaction multiplie par 100 l'affinité des peptides de gluten aux récepteurs DQ2 et DQ8 et provoque une induction forte des lymphocytes T spécifiques *(ARAYA et al., 2015*). Grâce au séquençage des gènes du blé, il serait possible de sélectionner les types de cultures qui ne contiendraient pas les α et γ-gliadines toxiques *(GOTTLIEB et al., 2015).*

L'autre idée serait de cultiver de nouvelles espèces de blé ou d'utiliser des espèces de blé déjà existantes possédant moins de propriétés antigéniques. De nos jours, l'espèce de blé hexaploide *Triticum aestivum* est la plus utilisée dans l'alimentation. Il est apparu qu'en étudiant les biopsies intestinales de patients cœliaques, la consommation d'espèces de blé tétraploïdes entrainait moins de lésions histologiques que la consommation d'espèces hexaploïdies qui possèdent plus d'épitopes *(LEFIEF, 2015).*

III.2.2 Détoxification du gluten et prévention des lésions de la muqueuse intestinale

III.2.2.1. Supplémentation orale enzymatique

Elle est parmi les stratégies thérapeutiques qui visent à agir en aval de l'ingestion du gluten. Les peptides de gluten sont riches en proline et sont très résistantes à la protéolyse enzymatique dans le tube digestif. La conséquence est que des oligopeptides, identifiés comme peptides cœliaco-actifs, persistent dans le lumen de l'intestin grêle déclenchant la cascade inflammatoire de la MC *(MCCARVILLE, 2015)*. Les études se penchent sur des *prolyl-oligopeptidases* qui pourraient dégrader les peptides de gliadines toxiques avant qu'elles n'atteignent la muqueuse de l'intestin grêle *(CASTILLO et al., 2015).*

La *latigluténase* est l'*endopeptidase* la plus étudiée, elle résulte de la combinaison de deux *peptidases* recombinantes administrées par voie orale pouvant digérer le gluten en petits fragments, ciblant les résidus glutamine et proline comme l'*isoforme 2* de l'*endoprotéase B* dérivée de l'orge et la *propyl endopeptidase* issue de la bactérie *Sphingomonas capsulata.* Les essais ont montré que la *latigluténase* étant capable de digérer seulement des petites quantités de gluten, n'est pas une alternative au RSG mais peut être utile pour les patients ingérant accidentellement du gluten *(CAIO et al., 2020).* Différentes études cliniques de phase 2 ont été réalisées, montrant que l'apport de la *latigluténase* n'avait pas réellement d'effet sur les

symptômes par rapport au groupe placebo et selon les essais cliniques, elle pouvait atténuer ou non les atteintes histologiques *(CAIO et al., 2020).*

Une autre *endopeptidase* est à l'étude à savoir *l'Aspergillus niger-propyl* endopeptidase (AN-PEP) provenant du champignon du même nom *(CAIO et al., 2020).* Elle est capable de digérer des petites quantités de gluten au sein de repas complexe dans l'estomac de volontaire sain ou atteint de sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC).

Une étude en double aveugle, avec un placebo, se déroulant en deux parties avait pour objectif de chercher à prouver l'innocuité et l'efficacité de l'AN-PEP. Dans un premier temps, 16 patients cœliaques ont suivi un RSG contenant 7 g de gluten par jour, pendant deux semaines ; le gluten a été administré avec l'AN-PEP *(CAIO et al., 2020).* Puis après une pause de deux semaines, une nouvelle introduction de gluten a été réalisée avec cette fois soit le placebo soit l'AN-PEP. Les résultats n'ont montré aucun effet indésirable, une bonne qualité de vie, la sérologie restait négative et aucun changement au niveau de la muqueuse intestinale n'a été observé. Suite à ces résultats encourageant, d'autres études de phase 2 sont en cours et les résultats en attente *(CAIO et al., 2020).*

D'autres *endopeptidases* font l'objet d'études comme *Kuma 030, Kumas 062* ou *STAN1 (CAIO et al., 2020).* Les « *Kuma* » sont des *protéases* génétiquement modifiées issues de la *kumamilisin-As* (une collagénase acide) produites par la bactérie *Alicyclobacillus sendaiensis.* Les modifications induites permettent au *Kuma* d'obtenir une plus grande spécificité et efficacité concernant la dégradation du gluten au niveau de l'estomac.

Les études pré-cliniques concernant *Kuma 030* sur des LT spécifiques de la MC, rapportent une réduction dose dépendante de la réponse inflammatoire et de la production de LT. Les études cliniques de phase 1 ont débuté pour *Kuma 062. STAN 1* est une combinaison d'enzymes microbiennes, l'*aspergillopepsine* (provenant *d'Aspergillus niger*) et de la *dipeptidyl peptidase IV* (issue *d'Aspergillus oryzae*) retrouvées dans certains compléments alimentaires, ces 3 molécules sont conçues pour dégrader le gluten avant son absorption dans le tractus gastro-intestinal, une étude clinique n'a cependant pas montré de réelle efficacité sur la sérologie toujours positive après une année de traitement sur des patients résistants au RSG avec des taux d'IgA anti-TG2 élevés *(CAIO et al., 2020).*

III.2.2.2. Séquestration luminale du gluten par des polymères

Il s'agit d'un autre moyen pour éviter le contact entre le gluten et la muqueuse intestinale pour éviter son effet toxique sur la *lamina propria*.

Un copolymère de *méthacrylate d'hydroxyéthyle et de sulfonate de styrène P*

(HEMA-co-SS) (il se lie le gluten et réduit la réponse immunitaire chez les souris et les tissus humains sensibilisés au gluten) il a permis de diminuer les effets du gluten sur les paramètres de perméabilité et d'inflammation, et de moduler la réponse immunitaire du gluten. Le polymère séquestre les composés toxiques du gluten dans la lumière intestinale. Des études de toxicité et de biodistribution en administration aigüe et chronique sont prometteuses. Ce polymère pourrait être exploité pour doper l'absorption du gluten *(PINIER et al., 2012 ; MCCARVILLE et al., 2014)*. Le polymère BL-7010 (association de styrène de sulfate et d'hydrométhyle méthacrylate) présente une forte affinité pour l'α-gliadine, emprisonne le gluten en formant un complexe pour empêcher les enzymes d'y accéder évitant ainsi la production de protéines inflammatoires. Ce polymère a été testé *in vitro* et sur des modèles animaux qui ont montré qu'il permet d'éviter l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes intra-épithéliaux et l'atrophie villositaire. Il est non absorbable et possède un bon profil de sécurité pour l'usage animal. Ce polymère est testé actuellement en étude de phase II *(PLUGIS et al., 2015)*.

III.2.3. Inhibiteur de la zonuline (Modulation de la perméabilité intestinale)

La gliadine est connue pour provoquer une sécrétion accrue de *zonuline*. L'Acétate de *Larazotide* (octopeptide synthétique de forte homologie avec une toxine de *zonula occludens*) du choléra *(CAIO et al., 2020*), un inhibiteur de la *zonuline* humaine. Il stabilise les connexions de l'épithélium intestinal *in vitro* et *in vivo* chez la souris sensibilisée au gluten *(KHALEGHI et al., 2016)*.

Les études précliniques ont montré que le *larazotide* réduisait la perméabilité intestinale face à une exposition au gluten ainsi qu'une diminution du processus inflammatoire *(CAIO et al., 2020)*. Concernant les études cliniques, les essais de phase 1 démontrent une tolérance ainsi qu'une innocuité. Néanmoins, les essais de phase 2 ne sont pas très convaincants quant à l'amélioration de la perméabilité versus les groupes placebos. Il est à noter que les patients participants bénéficiaient, toutefois, d'une amélioration des symptômes ainsi qu'une diminution des taux d'IgA anti-TG2. De plus, le *larazotide* a été testé sur des patients non répondants au RSG ; les résultats montrent qu'une faible dose (0,5mg) de la molécule permet de réduire significativement les symptômes cliniques. La synthèse des différentes études permettent de conclure que le *larazotide* est bénéfique pour améliorer la tolérance à l'apport de faibles quantités de gluten, comme par exemple lors d'une ingestion par inadvertance. Par ailleurs, il améliore la qualité de vie des patients non répondants au RSG *(CAIO et al., 2020)*.

III.2.4. Modulation de la réponse immunitaire et induction d'une tolérance

Les vaccins thérapeutiques concernant les peptides immunogènes visent à modifier la réponse des lymphocytes T. En Australie, les chercheurs ont identifié les trois peptides immunogènes du blé, du seigle et de l'orge (respectivement : gliadine, sécaline, hordénine) provoquant une réponse immunitaire en cas de MC. Une combinaison de ces trois peptides clés a été incluse dans le vaccin *Nexvax 2*. Le vaccin induirait une tolérance au gluten *(GOTTLIEB et al., 2015* ; *MAKHARIA, 2014*). Le vaccin est testé sur les patients atteints de MC en Australie, la Nouvelle-Zélande et les États-Unis *(FREEMAN, 2013).*

Le chercheur *LINDFORS* a observé que l'ajout de deux souches de probiotiques (*Lactobacillus fermentum* et *Bifidobacterium lactis*) aux cultures de cellules épithéliales de l'intestin grêle pourrait inhiber l'effet préjudiciable du gluten sur l'intestin. Ces probiotiques pourraient également accélérer la rémission histologique lors de l'instauration du régime strict sans gluten *(GOTTLIEB et al., 2015* ; *MAKHARIA, 2014*).

III.2.5. Inhibiteurs de la transglutaminase 2

L'inhibition de la TGt2 a fait l'objet de nombreuses recherches. Les premières molécules à l'étude bloquent l'accès au substrat empêchant donc l'activation de la TGt2. D'autres molécules se lient irréversiblement à la TGt2 ce qui l'inactive totalement. Les essais précliniques ont permis de prouver l'efficacité des inhibiteurs de la TGt2 sur le gluten *(NILAND et al., 2018).* Étant donné leur non spécificité à la TGt2, ils peuvent se lier à d'autres TG et ainsi engendrer de sévères effets indésirables. C'est pourquoi de nouveaux inhibiteurs (ZED1098, ZED1219, ZED1227) beaucoup plus spécifiques de la TGt2, environ 70 à 225 fois plus, ont été développés. ZED1227 (inhibiteur tissulaire de la transglutaminase) a montré des résultats probants sur des modèles murins avec une bonne inhibition de la TGt2 tout en se propageant très peu au niveau systémique *(NILAND et al., 2018)*.

Actuellement en phase 2, les résultats de ZED1227 ne sont pas encore connus. L'un des enjeux de ces molécules est leur innocuité. En effet, la TG2 exerce également d'autres rôles tels que la cicatrisation des plaies et le développement de pathologies AI décrits chez des souris en réponse à un traitement avec des inhibiteurs de la TGt2 *(CAIO et al., 2020).*

Le but est de produire un inhibiteur qui pourrait traverser la muqueuse intestinale et se retrouverait dans la *lamina propria* en concentration suffisante efficace contre le gluten tout en exerçant une activité systémique la plus faible possible. Le problème est que certains peptides de gluten sont immunogènes sans désamination par la TGt. Par conséquent, la

combinaison avec d'autres produits pharmaceutiques reste à étudier *(GOTTLIEB et al., 2015 ; SZAFLARSKA-POPLAWSKA., 2015 ; PLUGIS et al., 2015).*

III.2.6. Traitement anti-inflammatoire

Un taux plus élevé de certaines cytokines pro-inflammatoire est observé chez les individus atteints de MC qui ne suivent pas encore le régime strict sans gluten (*BJÖRCKS et al., 2015).* Ces cytokines pourraient être des cibles efficaces dans le traitement de la MC. Le médecin italien, *COSTANTINO* a montré que les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF-α sont efficaces dans le traitement des patients atteints de MC résistants au régime strict sans gluten et résistants à la thérapie par glucocorticoïdes. Toutefois, le coût élevé et les effets secondaires graves possibles disqualifient l'utilisation des anticorps monoclonaux chez ces patient *(SAMASCA et al., 2014 ; PLUGIS et al., 2015).*

III.2.7. Contrôle de la réponse inflammatoire

Il s'agit d'induire la suppression des LT spécifiques du gluten par une thérapie basée sur les anticorps *(PLUGIS et KHOSLA, 2015).*

III.2.8. Action sur les lymphocytes B

En plus de supprimer les LT spécifiques au gluten, la thérapie cible à inactiver les LB spécifiques, qui ont un bon potentiel pour le traitement de la MC puisque les LB spécifiques au gluten et à la TGt2 ont le pouvoir de présenter les peptides aux LT *(PLUGIS et al., 2015).*

III.2.9. Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine

Il s'agit d'une stratégie encore hypothétique qui consiste à inhiber la translocation de l'IgA anti-gliadine qui se fixe sur le récepteur CD71 à la transferrine par des anticorps anti CD71. Cette voie n'a cependant pas encore été explorée *(PLUGIS et al., 2015.).*

III.2.10. Inhibiteurs d'HLA DQ2/DQ8

La présence de l'HLA DQ2 ou DQ8 sur les cellules présentatrices d'antigènes est le facteur génétique le plus significatif dans la prédisposition d'un individu à la MC. L'idée de bloquer la voie de présentation de la gliadine, via les molécules HLA DQ2/DQ8 présents sur les CPA, aux LyT est très intéressante *(CAIO et al., 2020.)*.

En effet, cela permettrait d'inhiber la réponse immunitaire et inflammatoire chez les patients cœliaques. Des difficultés pourraient être rencontrées en étudiant cette approche thérapeutique. Ces molécules présentent, par exemple, un effet agoniste partiel ne permettant pas un blocage complet de cette voie et pouvant induire également une sévère immunosuppression *(CAIO et al., 2020.)*.

III.2.11. Antagoniste de l'interleukine 15

L'IL-15 est une cytokine clé de la réponse immunitaire de la MC. Inhiber son signal est l'une des possibilités évoquées afin de diminuer notamment la prolifération des LIE et de freiner la capacité anti-apoptotique conférée par l'IL-15. Les essais thérapeutiques ont été menés afin de trouver un éventuel traitement pour les patients présentant une sprue réfractaire *(CAIO et al., 2020 ; ALHASSAN et al., 2019).*

Différentes molécules sont à l'étude, l'une d'entre elle est le Hu-Mik-β-1, un Ac monoclonal bloquant le récepteur β des IL-2 et IL-15. Actuellement Hu-Mik-β-1 en est aux essais de phase 1 chez des patients réfractaires au RSG. Trois essais de phase 2 sont en cours sur des patients non-répondants au RSG, avec une SRII ou au stade pré-lymphome pour étudier l'anticorps monoclonal anti IL-15, à savoir l'AMG 714. Les résultats montrent une amélioration des symptômes et une diminution du nombre de LIE *(CAIO et al., 2020 ; ALHASSAN et al., 2019).*

Toutefois, des effets indésirables ont été rapportés comme par exemple un syndrome cérébelleux, une infection pneumococcique, une tuberculose, etc. Enfin différents mécanismes anti-apoptotiques (Bcl-2, JAK 1, JAK 3 etc.), via l'IL-15, ont été identifiés. Le *Tofacitinib* est un inhibiteur pan-JAN bloquant le signal anti-apoptotique. Il est déjà utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les essais précliniques sur des modèles de souris cœliaques ont montré des bénéfices sur les manifestations pathologiques donnant un espoir pour une thérapie efficace pour les malades *(CAIO et al., 2020 ; ALHASSAN et al., 2019).*

III.2.12. Cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) ont plusieurs propriétés au sein de l'organisme. Elles possèdent un pouvoir immunorégulateur et régénérateur affectant les cellules et molécules impliquées dans la cascade inflammatoire chronique *(CAIO et al., 2020)*.

Les études *in vitro* ont démontré que les CSM agissaient sur l'ensemble des phénomènes immunitaires de la MC, notamment sur l'inhibition de la sécrétion et des fonctions de l'IL-15, sur la capacité de lyse cellulaire des NK, sur la maturation et l'activation des CPA tout en protégeant la muqueuse intestinale *(CAIO et al., 2020)*.

De plus, les CSM sont impliquées dans l'inhibition de la réponse prolifératives des LT spécifiques du gluten mais également dans l'augmentation du taux d'apoptose et l'inhibition de l'IFN-γ et de l'IL-21. C'est pourquoi chez des patients atteints de SR sévère des injections de CSM autologues ont été faites. Il s'en est suivi une disparition des lésions de la muqueuse

associée à une rémission. Ces résultats suggèrent que les CSM pourraient être plus largement utilisées chez les patients cœliaques présentant ou non des complications *(CAIO et al., 2020).*

III.2.13. Necator americanus

Il a été émis l'hypothèse qu'une infection parasitaire intestinale permettait de réguler le SI et pourrait éventuellement agir dans la prévention de l'apparition de maladies AI et allergiques. Dans les pays développés, en l'absence d'exposition à ces parasites durant l'enfance pourrait éventuellement expliquer l'apparition de maladies AI à l'âge adulte. C'est pourquoi d'après cette hypothèse, les scientifiques ont imaginé un protocole afin d'inoculer un parasite le *Necator americanus* chez des patients cœliaques *(MARGOTTON, 2020)*

Ce parasite est responsable de l'*ankylostomose* chez l'Homme. Il est retrouvé un peu partout mais plus particulièrement dans les régions tropicales et tempérées. Une étude a été réalisée dans le but de faire ingérer, à des patients cœliaques inoculés, des doses croissantes de gluten durant 52 semaines afin d'observer l'apparition de symptômes et les atteintes intestinales**.** Les résultats ont montré que ces patients ne présentaient pas d'atteinte villositaire, que leur qualité de vie était améliorée et que le taux d'IgA anti-TG2 diminuait malgré l'augmentation de la quantité de gluten ingérée *(MARGOTTON, 2020).*

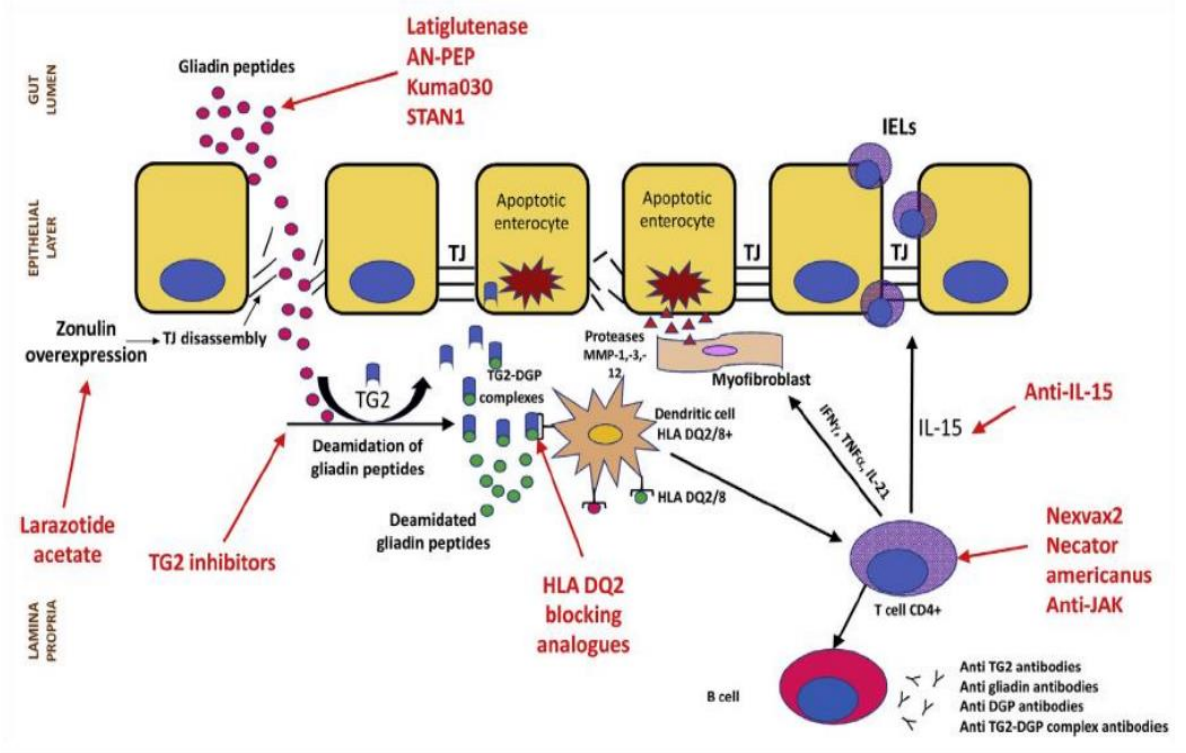


Figure 31 : *Différentes approches thérapeutiques pour le traitement de la MC (CAIO et al, 2020).*

<u>Chapitre IV :</u> Etude rétrospective sur la maladie coeliaque à Tizi-Ouzou

IV.1. Étude rétrospective

Il s'agit d'une étude statistiques rétrospective s'étalant sur une période de 29 jours (du 19 juin au 17 juillet 2022), menée au niveau du service hépato-gastroenterologie du centre hospitalier universitaire (CHU) NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou, et de la Casorale de Tizi-Ouzou. Cette étude a concerné 500 dossiers de malades qui ont des maladies avec des symptômes similaires à ceux de la maladie coeliaque de l'année 2016 jusqu'à l'année 2022. Parmi ces malades, 73 ont un diagnostic confirmé de la MC, soit un pourcentage de 14,6 %.

IV.1.1. Population étudiée

Les dossiers étudier ont donné un nombre de 73 malades coeliaque confirmés résidents à la wilaya de Tizi-Ouzou, âgé de 16 ans à 69 ans avec une moyenne d'âge de 37ans.

IV.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

IV.1.2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude : les dossiers des malades présentant les symptômes de la MC et un examen sérologique de certitude positif.

IV.1.2.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu dans cette étude 427 dossiers de malades présentant des symptômes similaires à ceux de la MC mais l'examen de sérologie de certitude était négatif.

IV.1.3. Mise en forme et saisie des données recueillis

Avant le début de notre recueille de données, on a dressé une liste des données dont on a besoin et à partir de cette liste on a établi un tableau de 10 colonnes, exemple *(Tableau XXVI)* ci-dessous.

Tableau XXVI : exemple de tableau regroupant les différentes données recueillit lors de l'étude

N°	Région	Nom prénom	Sexe F/H	Age	sérologie	Histologie + ou -	Stade de l'AV	Signes clinique	Age de diagnostique
2016									
1	DBK	X	F	48	+ TGt + GA +	+	Av➔ 3a	Diarrhée	A 4 ans
2022									
73									

Un autre tableau comportant les maladies qui ont les mêmes symptômes que la maladie coeliaque, d'où le nombre de 500 dossier étudiés *(Tableau XXVII).*

Tableau XXVII : maladies qui ont des symptômes similaires à ceux de la MC pris en considération lors de l'étude

Maladie	Nombre de cas	%
Crohn	202	40,4
Colite	26	5,2
Ileite (terminale)	34	6,8
Maladie coeliaque	73	14,6
Diarrhée chronique	42	8,4
Anémie	14	2,8
Diverticulose	14	2,8
TFI (trouble fonctionnel intestinaux)	4	0,8
Vomissements	22	4,4
Constipation chronique	36	7,2
Côlon irritable	06	1,2
Douleurs abdominales	24	4,8
Dermatite herpétiforme	1	0,2
Exploration d4une atrophie villositaire	1	0,2
Giardiase	1	0,2
TOTAL	**500**	**100%**

IV.2. Les répartitions de l'échantillon des 73 cas confirmés

IV.2.1. Réparation des 73 cas confirmés selon le sexe

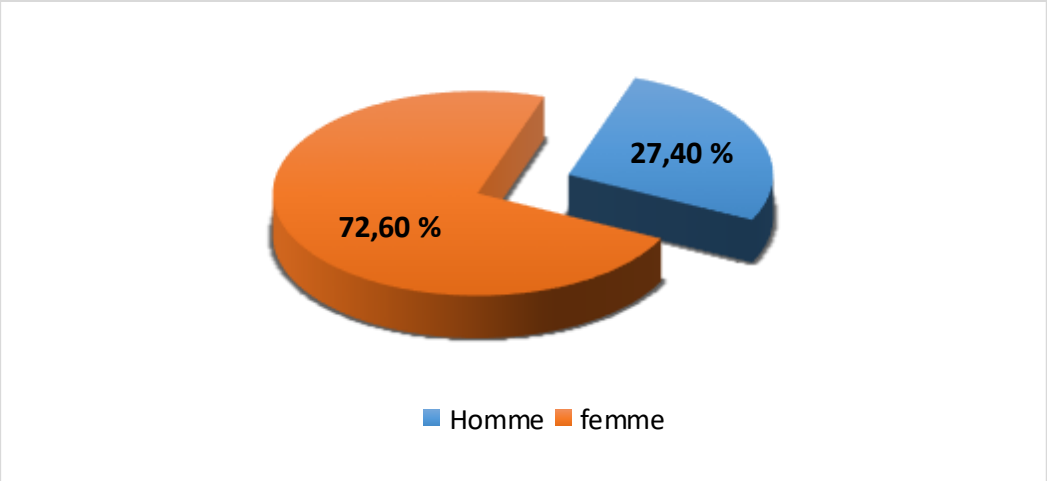


Figure 32 : graphique représentant la répartition des cas de MC selon le sexe.

Les résultats nous montrent une prédominance du sexe féminin qui représente 72,60% de la population d'étude alors que le sexe masculin représente 27,40 % .

La MC est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes *(MALAMUTA et CELLIER, 2010).*

On remarque que le pourcentage des femmes atteintes de la MC est nettement plus élevé que celui des hommes, ce qui est en accord avec les autres études antérieures.

IV.2.2. Répartition des 73 cas confirmés selon les tranches d'âges

On a repartie les cas de coeliaque selon des tranche d'âge en commençant de [0 à 9] ans jusqu'à [60 -69] ans. Puis on a calculé le pourcentage (%) de chaque tranche pour déterminer quel est la tranche d'âge la plus touchée par la MC.

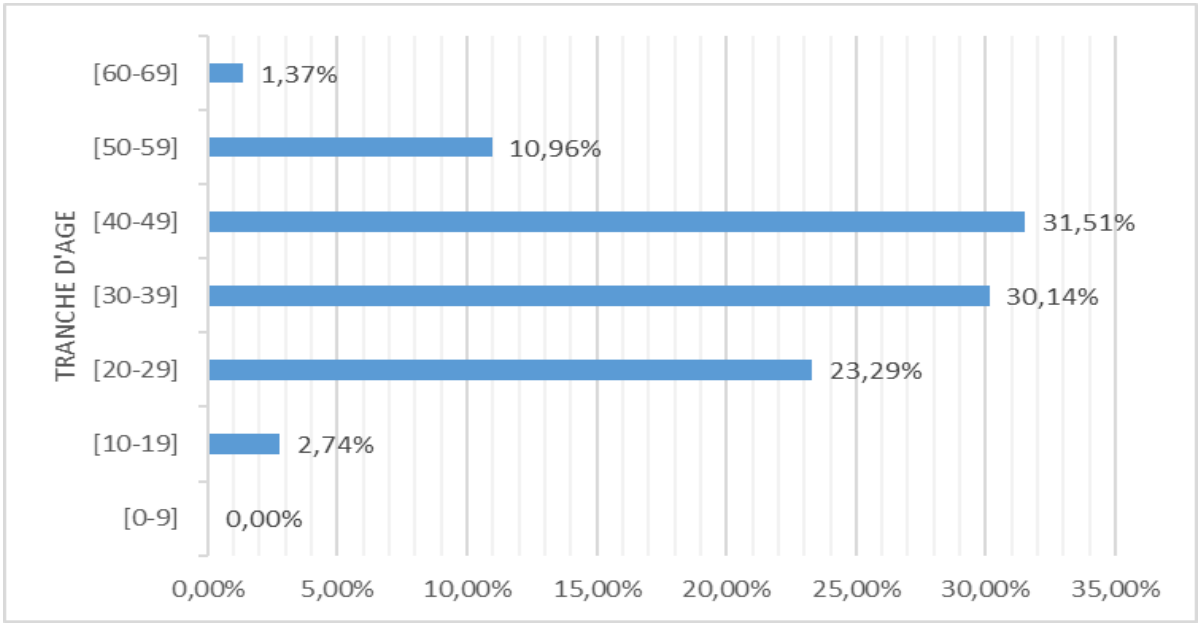


Figure 33 : histogramme représentant la Réparation des 73 cas confirmés selon les tranches d'âges.

L'histogramme obtenu montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [40ans -49ans] avec un pourcentage de 31,51 %, suivie par la tranche d'âge de [30ans - 39ans] avec un pourcentage de 29,73 %, puis par celle de [20 ans – 29ans] avec un pourcentage de 22,97 %. On remarque que la tranche d'âge, [50ans - 59ans] est également touchées par la MC avec un pourcentage de 12,06%. Quant au personnes âgés de [60ans - 69ans]et [10ans - 19ans] sont peu touchées par la MC avec un pourcentage de 1,35% et 2,70% tandis que la tranche d'âge [0 ans– 9 ans] ne présente aucun cas dans cette étude.

Les études de *(MALAMUTA et CELLIER., 2010)* montrent que La MC a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte, mais elle est principalement diagnostiquée à l'âge adulte.

IV.2.3. Réparation des 73 cas confirmés selon l'âge de diagnostic

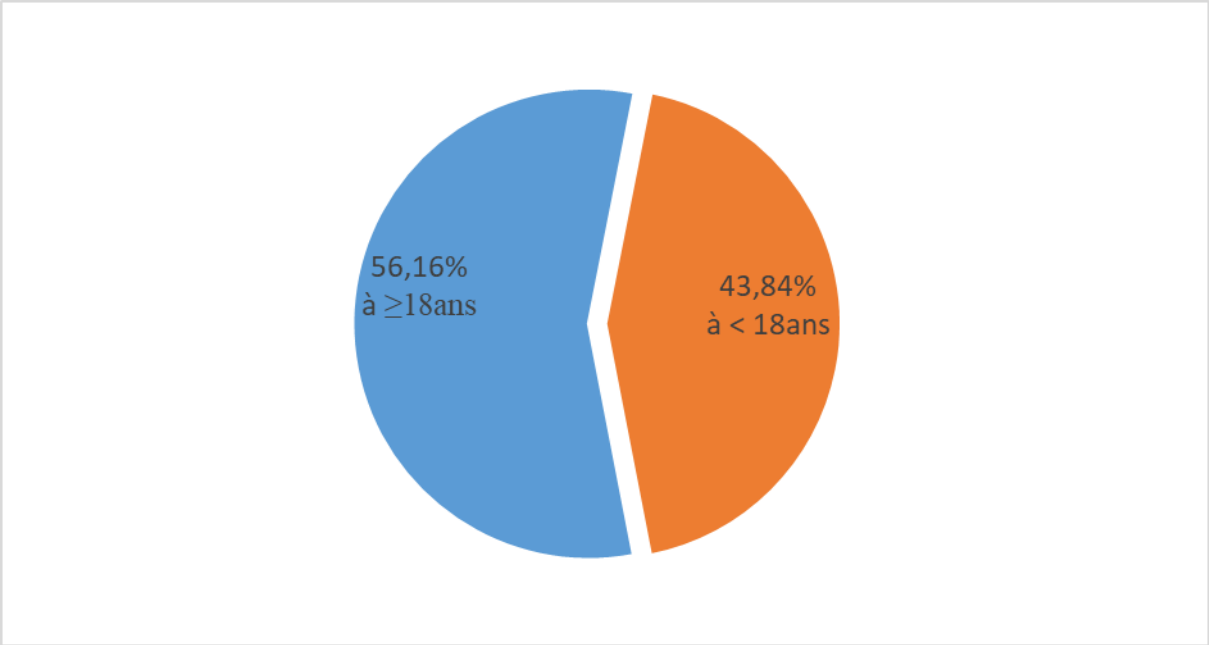


Figure 34 : graphique qui représente une répartition selon la tranche d'âge au moment du diagnostic de la MC

Le graphique nous montre que le diagnostic de la MC et plus fréquent a l'âge adulte et ce avec un pourcentage de 56,16 %(41 cas). Comparant au taux de cas diagnostiqué durant l'enfance qui est de 43,84% (32 cas).

La maladie cœliaque est de plus en plus souvent diagnostiquée à l'âge adulte. Avant 1980, l'âge moyen des patients diagnostiqués était de 30 ans *(MUSTALAHTI et al., 2010).*

IV.2.4. Réparation des 73 cas confirmés selon l'année d'étude

On a répartie les 73 cas selon les années pour chaque année on a sélectionné que les nouveaux cas, c.-à-d. les malades qui ont consulté pour la première fois soit au niveau du service de gastro-entérologie du CHU soit au niveau de la CASORALE de Tizi-Ouzou *(Figure 35).*

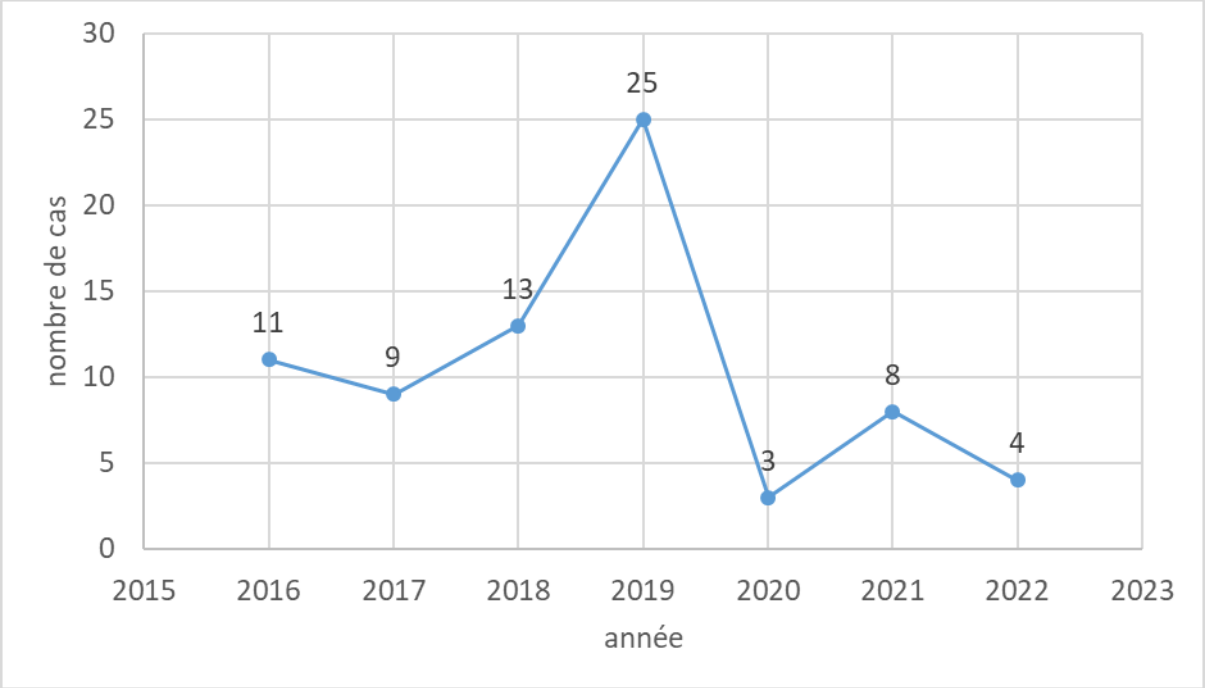


Figure 35 : graphique représentant le nombre de cas positifs de la MC selon l'année d'étude.

Le graphique montre que le nombre de cas positifs n'est pas stable et que en 2019 en a marqué un pique beaucoup plus élevé que les autres années. Et que l'année 2020 représente l'année ou il Ya eu moins de cas positifs que les autres années.

IV.2.5. Réparation des 73 cas confirmés selon les signes cliniques

On a repartie les données trouvées selon les signes cliniques déclarés par le malade et portés par le médecin sur son dossier, parmi les 73 cas seulement 57 cas ont déclaré avoir des signes cliniques *(Tableau XXXIII).*

Tableau XXVIII : Réparation des 73 cas confirmés selon les signes cliniques

Signe clinique	**Nombre de cas**	**%**
Diarrhée	16	28,07
Anémie	15	26,32
Constipation	4	7,02
Douleur abdominale	9	15,79
Vomissement	3	5,26
Amaigrissement	5	8,77
Douleur articulaires	5	8,77
Dénutrition	1	1,75
Total	**57**	**100%**

Le tableau montre que la diarrhée est le signe le plus remarqué avec un pourcentage de 28.07% suivi par l'Anémie avec un pourcentage de 26.32% puis des douleurs abdominales avec un pourcentage de 15.79% et les autres signes différents entre 1,75% et 8,77%.

On remarque aussi que 25 cas des 73 cas observés sont en bonne états générale, et sans symptômes particuliers apres leurs diagnostiques et prise en charge (***Tableau XXXIII) :***

Tableau XXIX : Réparation des 73 cas confirmé selon les cas qui se sont amélioré

Total des cas	73	100%
nombre de cas avec un bon bilan de retentissement	25	34,24%

IV.2.6. Réparation des 73 cas confirmés selon le grade de l'atrophie villositaire selon Marsh

Tableau XXXIV : Réparation des 73 cas confirmés selon le grade de l'atrophie villositaire

Grade de l'atrophie villositaire	Nombre de cas	%
Stade 2	1	1,37
Partielle (3a)	12	16,44
Subtotale (3b)	19	26,03
Totale (3c)	8	10,96
Stade 4	9	12,33
Non mentionné	24	32,88

Il faut noter que 49 malades parmi les 73 ont bénéficié d'une biopsie duodénale. Le tableau montre que l'atrophie villositaire subtotale (de stade 3b selon marsh) est observée chez 26,03% des patients ayant bénéficiés d'un examen anatomopathologique et que 16,44% de ces malades présentent une atrophie partielle (de stade 3a selon Marsh), 12,33 % d'entre eux ont une atrophie de stade 4. L'atrophie totale (de stade 3c selon Marsh) est observée chez 10,96% des malades. On remarque que seulement 1,37% de ces malades qui présentent une villosité de stade 2.

IV.2.7. Réparation des 73 cas confirmés selon le nombre de cas qui ont une sérologie positive/négative à la MC

Pour certains cas le premier diagnostic a été posé par un autre médecin dans un autre établissement de santé ou dans l'enfance puis redirigé vers le CHU ou la Casoral de Tizi-Ouzou. Du fait que le diagnostic a été confirmé la plupart des sérologies n'ont pas étés refaites donc elles sont absentes dans les dossiers des malades étudiés ce qui explique le nombre de cas totale qui est de 45 dans le *(Tableau XXXVI)* inférieur au nombre de cas initiale confirmé qui est de 73 cas.

Tableau XXX : réparation des 73 cas confirmés selon la sérologie positive/négative

Nombre de cas qui ont une sérologie positive	35
Nombre de cas qui ont une sérologie négative	10
Nombre de cas totale qui ont fait une sérologie	**45**

Le tableau nous indique que 35 malades parmi les 73 cas étudiés ont une sérologie positive à la MC, et seulement 10 cas de sérologie négative.

Parmi les 73 malades on a 28 malades qui sont confirmés cœliaques mais leur test sérologie et absent dans leurs dossiers médicaux.

IV.3. Discussion des résultats de l'étude rétrospective

La MC et une pathologie multifactorielle dont les principaux facteurs déclenchant sont l'ingestion d'aliments contenant du gluten et la prédisposition génétique. Ces deux facteurs agissent en synergie dans l'évolution de cette maladie.

Selon les résultats de l'études menées au CHU de Tizi-Ouzou, la MC est plus courante chez la femme avec un pourcentage de 72,60% équivalent à plus de deux fois le taux de cas constaté chez les hommes, avec un pourcentage de 27,40%. Il est connu que les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes car ces maladies sont portées sur le chromosome X. Sachant que la femme porte deux chromosomes XX, elle est donc plus prédisposée que l'homme pour exprimer une maladie auto-immune. Ce qui explique la prédominance de la MC chez les femmes *(SANTE CANADA, 2021)*.

L'étude menée au CHU de Tizi-Ouzou a montré que la tranche d'âge susceptible d'être sujette à la MC est celle allant de 40 à 49ans, avec un pourcentage de 31,08%. La tranche d'âge allant de 10 à 19ans est la moins touchée. Ces résultats confirment les observations antérieuresselon lesquels les adultes sont plus touchés que les enfants. Ceci est expliqué par le fait que l'exposition chronique au gluten finit par causer l'apparition des symptômes incitant le patientà consulter un médecin.

Selon *MALAMUTA et CELLIER (2010),* la MC peut se déclencher à tout moment au cours de la vie. La MC est principalement diagnostiquée à l'âge adulte. Selon ces mêmes auteurs un petit pic de fréquence de la MC a été observé au cours des 10 premières années de vie mais que la majorité des cas de MC était diagnostiquée entre l'âge de 40 et 60 ans.

Selon les statistiques récentes et après analyse rétrospective des symptômes observés chez les malades, la diarrhée a été retrouvée dans 62% des cas dans une étude menée par *MATUCHANSKY (1994).* Dans une étude tunisienne de *GUEDDANA (2000),* la diarrhée a été retrouvée dans 97% des cas. Enfin, les résultats de l'enquête menée dans ce présent travail montrent que la diarrhée est observée chez 28,07% des cas étudiés. Nos résultats confirment donc les résultats antérieurs pour lesquels la diarrhée est le signe le plus fréquent chez les malades.

Selon *CATASSI et al., (2002) ; ASCHER, (2002),* l'anémie est un signe de malabsorption associé à la MC. Elle correspond à la manifestation extra-intestinale la plus commune de la MC. Selon *BOTTARO et al., (1999) ; MODY et al., (2003),* l'anémie est souvent la manifestation clinique primaire de la MC. L'intestin grêle proximal est le site prédominant de l'inflammation et également le site de l'absorption du Fer.

Il ressort de l'étude menée dans la présente 26,32% des cas étudiés souffrent d'anémie. De ce fait, nous constatons que même si la MC est une maladie digestive son cycle de signe clinique est très large. Ceci confirme ce qui a été signalé auparavant selon lequel l'anémie est un signe qui accompagne la MC.

Par ailleurs, l'étude menée révèle qu'effectivement la MC se caractérise par la présence d'une atrophie villositaire (AV). Il ressort de « notre » étude que le stade de l'AV le plus répandu est celui du stade 3b selon *Marsh* (subtotal) avec un pourcentage de 26,03% suivis du stade 3a selon *Marsh* (partiel) avec un pourcentage de 16,44%.

De plus, « notre » étude montré que le nombre de nouveaux cas répartis de l'année 2016 à l'année 2022 n'est pas stable. Néanmoins, un pic de 34,5% des cas en 2019 a été noté. Nous suggérons que le stress et les perturbations psychologiques causées par la pandémie du Covid-19 pourraient avoir un effet déclenchant de la MC chez les personnes prédisposées. En effet, il a été admis que l'aspect psychologique rentre dans la physiopathologie de la MC. Selon *RIZZI (2016),* le stress stimule la sécrétion gastrique et perturbe la motilité intestinale qui affectent tout le système digestif.

Conclusion

Le gluten est une protéine très répandue dans les céréales, qui constituent une importantesource de l'alimentation humaine depuis la découverte de l'agriculture.

L'ingestion d'aliments contenant du gluten est reconnue comme étant la cause de plusieurs pathologies mettant en jeu des mécanismes physiopathologiques variés. La plus invalidante est la maladie cœliaque, dont les complications peuvent être graves et impactent lequotidien des malades en les obligeant à adapter totalement leur régime alimentaire.

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire du tube digestif survenant sur un terrain génétique particulier. Le régime sans gluten assure, dans la majorité des cas, la guérison clinique et la prévention des complications. Son observance, difficile à mettre en œuvre comptetenu des contraintes sociales, nécessite un soutien médical et psychologique.

Les connaissances sur cette pathologie ont très fortement progressé ces dernières annéeset son diagnostic devient plus aisé grâce aux méthodes standardisées mises en place, malgré lefait qu'une majorité de patients reste ignorante de son état, du fait de l'absence de symptômes. Elle est diagnostiquée sérologiquement par la recherche de deux catégories d'anticorps

: les anticorps anti-gliadine (AGA) et/ou anti-transglutaminase tissulaire (TGt). L'examen sérologique occupe une place très importante dans la démarche de diagnostic et dans certains cas permet d'éviter la biopsie intestinale (étude histologique).

La majeure difficulté rencontrée par les patients pour le suivi du régime est le prix élevé des produits sans gluten. La difficulté de manger en dehors du domicile, la non convivialité del'alimentation, le manque d'appétit et les problèmes psychologiques sont les principales conséquences engendrées par le régime sans gluten.

La prévalence toujours croissante de la MC et la difficulté du traitement par le régime strict sans gluten incitent les scientifiques à réfléchir sur de nouvelles pistes à la fois préventiveset thérapeutiques, dont certaines études sont prometteuses.

L'enquête menée dans le présent travail a montré la prévalence de la maladie cœliaquechez les sujets de sexe féminin, avec un taux de 72,60%. De plus et sans distinction de sexe, la maladie cœliaque s'exprime dans la majorité des cas à l'âge adulte de 40 à 49 avec un pourcentage de 31,08.

Nos résultats corroborent avec ceux des études antérieures selon lesquels la prédominance de la maladie cœliaque chez les personnes du sexe féminin ainsi que chez des adultes ; cette similitude concerne également le type de symptômes observé. Toutefois,

L’échantillon sur lequel des données ont été avancées semble en être réduit pour se prononcer sur la prévalence de la maladie cœliaque au niveau de la région de Tizi-Ouzou.

Références bibliographiques

ABADIE, VALÉRIE, LUDVIG M SOLLID, LUIS B BARREIRO, AND BANA JABRI. (2011). 'Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis', Annual review of immunology, 29: 493-525.

ADDOLORATO; CAPRISTO; GHITTONI;VALERI;MASCIANA; ANCONA. (2001). Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. Scand J Gastroenterol 36:502- 506.

ALAEDINI, ARMIN et GREEN. (2005). 'Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder', Annals of internal medicine, 142: 289-98.

ALHASSAN, YADAV, KELLY, MUKHERJEE.(2019). Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019;8(3):335-45.

ANDRÉN ARONSSON C, KURPPA K, AGARDH D.(2016). Gluten in infants and celiac disease risk. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. juin 2016;10(6):669-70

ARAB, NATAJ, MOHSEN MASJEDI, FERESHTEH ALSAHEBFOSOUL, MOJGAN MOKHTARI, NAHID JAMALI, MOHAMMAD HASSAN EMAMI, AND ALI SAFFAEI. (2015). 'Phenotypical characterization of the peripheral blood T cells in patients with celiac disease: does it differentiate suspicious celiac disease cases?', Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, 8: 132.

ARAYA M, OYARZUN A, LUCERO Y, ESPINOSA N, PÉREZ-BRAVO F.(2015). DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. Nutrients. juin 2015;7(6):4955-65.

ASCHER.(2002). Pediatric aspects of CD:Old challenge and new ones.Digliver Dis;34:216-

ASKLING, JOHAN, MARTHA LINET, GLORIA GRIDLEY, TROND S HALSTENSEN, KARIN EKSTRÖM, AND ANDERS EKBOM. (2002). 'Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis', Gastroenterology, 123: 1428-35.

AZIZ, I., EVANS, K. E., HOPPER, A. D., SMILLIE, D. M., & SANDERS, D. S. (2010). A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenosis. Alimentary pharmacology & therapeutics, 32(11-12), 1392-1397

BAILLARGEON.(2006). La maladie coeliaque, y avez-vous pensé? Le clinicien,:90-94.

BARAK, MIRA, ORIT ROZENBERG, PAUL FROOM, MAYA GRINBERG, DINA REGINASHVILI, CLARA HENIG, AVI PACHT, AND AARON LERNER. (2013). 'Challenging our serological algorithm for celiac disease (CD) diagnosis by the ESPGHAN guidelines', Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 51: e257-e59.

BARTON; SUSAN; KELLY et MURRAY.(2007). 'Nutritional deficiencies in celiac disease', Gastroenterology Clinics of North America, 36: 93-108.

BELLAGOUNE,(2021).http://medecine.univbatna2.dz/sites/default/files/medecine/files/histologie_de_lintestin_grele.pdf

BENATALLAH ,(2009). Couscous et pain sans gluten pour malades coeliaques : aptitude technologique de formules à base de riz et de légumes secs. Thèse de Doctorat d'état en science Spécialité: Sciences alimentaires. INATAA. Université MentouriConstantine.

BERRAH ; BENHASSINE ; CHAOUI. (2000). Actualité sur la maladie cœliaque. 45p. société algérienne de pédiatrie.

BELHACENE et al., (2018). Le profil évolutif des malades cœliaque sous régime sans gluten : http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/15941/1/le-profil-evolutif-des-malades-coeliaques-sous-regime-sans-gluten.pdf

BLERNERND; GEORGIA; CHRISTOF; NARDIN.(2006). La maladie cœliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T. Hépato-Gastro, 13 :223- 235.

BIGARE. (2016). La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la dépister ? Une revue de la littérature. Thèse de doctorat. Université de Paris Descartes.

BJARNASON; WILLIAMS; SMETHURST; PETERS et LEVI. (1986). 'Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine', Gut, 27: 1292-97.

BJÖRCK; LINDEHAMMER ; FEX.(2015). Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease. Clin Exp Immunol. févr 2015;179(2):230-5

BOTTARO,CATALDO, ROTAOLO.(1999). The clinical pattern of subclinical/silent celiac desease: an analysis on 1026 conscutive cases. Am J GasrtoEnterol; 94:691-696.

BOUASLA, ABDALLAH.(2009). 'Prévalence de la maladie coeliaque à Constantine (1996-2008) et diététique associée auprès des patients de l'EHS Sidi Mabrouk de Constantine (2009)'.

BOUDRAA; BESSAHRAOUI; NEDJADI;NIAR.(2008). Epidémiologie–Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'Est Algérien (1975-2007). Archives de Pediatrie, 15 : 949.

BOUDRAA; HACHELAF; BENBOUABDELLAH ; BELKAD .(1996). Prevalence of celiac disease in diabetic children and their first-degree relatives in West Algeria: Screening with serological markers. Acta paediatrica, 85: 58-60

BOUDRAA; TOUHAMI.(1997). La maladie cœliaque de l'enfant au Maghreb. Médecine et nutrition, 33: 7-18.

BOWER ; SHARRETT ; PLOGSTED .(2007). Celiac dise-ase: a guide to living with gluten intolerance. New York: Demos Medical Publishing; 2007. p. 1-160.

BRIANI, CHIARA, DIANA SAMAROO, AND ARMIN ALAEDINI. (2008). 'Celiac disease: from gluten to autoimmunity', Autoimmunity reviews, 7: 644-50.

CAIO ;CICCOCIOPPO; ZOLI .(2020). Therapeutic options for coeliac disease: What else beyond gluten-free diet? Digestive and Liver Disease. 2020;52(2):130-7.

CASTILLO; THEETHIRA; LEFFLER.(2015). The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterol Rep. févr 2015;3(1):3-11.

CATALDO; MARINO; PICARELLI; VENTURA et CORAZZA. (2000). 'IgG1 antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency', Gut, 47: 366-69.

CATALDO; PITARRESI; ACCOMANDO et GRECO . (2004). Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: an Italian multicentre study. Dig Liver Dis, 36 : 722-729

CATASSI et FASANO. (2008). Coeliac disease, pp 1-27, In : gluten free cereals – products and beverages. ARENDT E. et DAL BELLO F., Food Science and Technology. International Series, Academic Press-Elsevier Edition, USA, 454 p.

CATASSI C., GATTI S., LIONETTI E. (2015). World perspective and celiac disease epidemiology. Digestive diseases, 33: 141–146.

CELLIER, (2006) La maladie cœliaque de l'adulte Revue Française des Laboratoires Supplement N° 369 : 23-27.

CELLIER C., PATEY N., MAUVIEUX L. ET COLL.(1998) Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. Gastroenterology ; 114 : 471-81

CELLIER;GROSDIDIER.(2001). Maladie coeliaque de l'adulte. La revue du praticien. 2001. 51 : 959-963.

CERF-BENSUSSAN N., CERF M., GUY-GRAND D.(1993) Gut intraepithelial lymphocytes and gastrointestinal diseases. Cur Op Gastroenterol ; 9 : 953-62.

CERF-BENSUSSAN N., JABRI B. La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. Médecine/Sciences. 2001. 17: 1129-1138.

CERF-BENSUSSAN, NADINE. 2003. 'Administration orale de prolyl-endopeptidase : un traitement rationnel de la maladie cœliaque?', Med Sci (Paris), 19: 285-87.

CHARBONNIER ; JOS ; MOUGENOT ; MOSSE ; DEMARTEAU ; SALLANTIN ; HUET. (1980). Toxicité comparée de différentes céréales pour les sujets intolérants au gluten. Reproduction Nutrition Développement,20(4B), 1369-1377

CHEHAT.(2007). Analyse macroéconomique des filières , la filière blés en Algérie . Projet PAMLIM « Perspectives agricoles et agroalimentaires Maghrébines Libéralisation et Mondialisation » Alger : 7-9 avril 2007.

CIACCI C, IOVINO P, AMORUSO D, SINISCALCHI M, TORTORA R, DI GILIO A, ET AL (2005). Grownup celiac children: the effects of only a few years on a glutenfree diet in childhood. Aliment Pharmacol Ther ; 21:421–9.

CLEMENTE; GRAZIA; VIRGILIIS; KANG;MUSU;DI PIERRO;DRAGO;CONGIA et FASANO. (2003). 'Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function', Gut, 52: 218-23.

CLOT; BABRON; CLERGET-DARPOUX. **(2001).** La génétique de la maladie cœliaque. Médecine thérapeutique/pédiatrie, 4 : 263-267.

CORRAO; CORAZZA ; BAGNARDI ;CIACCI ; COTTONE ;; USAI ; CESARI ; PELLI ; VOLTA ; CALABRO et CERTO M. (2001). Mortality in patients with coeliac disease and their relatives : a cohort study. Lancet, 358 : 356-361. COFFIN B. (2001). Maladie coeliaque et régime sans gluten. La mise en oeuvre délicate d'une prescription simple. Objectif Nutrition, La lettre de l'Institut Danone 58, France, 11 p.

COSNES, JACQUES, CHRISTOPHE CELLIER, SHEILA VIOLA, JEAN–FREDERIC COLOMBEL, LAURENT MICHAUD, JACQUES SARLES, JEAN–PIERRE HUGOT, JEAN–LOUIS GINIES, ALAIN DABADIE, AND OLIVIER MOUTERDE.(2008). 'Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet', Clinical Gastroenterology and Hepatology, 6: 753-58.

COSNES, J., & NION-LARMURIER, I. (2013). Les complications de la maladie cœliaque. Pathologie Biologie, 61(2), e21-e26

DELVES, PETER J, SEAMUS J MARTIN, DENNIS R BURTON, AND IVAN M ROITT. (2017). 'Roitt's essential immunology

DEWAR et CICLITIRA. (2005). Clinical features and diagnosis of celiac disease. Gastroenterology, 128 : 19-24.

DINIRO R., MESIN L., ZHENG N.Y., STAMNAES J. (2012). High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2–specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. Nature medicine, 18: 441- 445.

DI PIERRO, MARIAROSARIA, RULIANG LU, SERGIO UZZAU, WENLE WANG, KLARA MARGARETTEN, CARLO PAZZANI, FRANCESCO MAIMONE, AND ALESSIO FASANO. (2001). 'Zonula occludens toxin structure-function analysis: identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain', Journal of Biological Chemistry, 276: 19160-65.

DI SABATINO, ANTONIO, ALESSANDRO VANOLI, PAOLO GIUFFRIDA, OMBRETTA LUINETTI, ENRICO SOLCIA et CORAZZA.(2012). 'The function of tissue transglutaminase in celiac disease', Autoimmunity reviews, 11: 746-53.

DIXIT, ROHIT, BENJAMIN LEBWOHL,LUDVIGSSON, LEWIS, RIZKALLA-REILLY et GREEN. (2014). 'Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males', Digestive diseases and sciences, 59: 1509-12.

DRAGO, SANDRO, EL ASMAR, DI PIERRO, GRAZIA CLEMENSAPONE, THAKAR, IACONO, CARROCCIO, D'AGATE et NOT. (2006). 'Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines', Scandinavian journal of gastroenterology, 41: 408-19.

DUBÉ, CATHERINE, ROSTOM, RICHMOND, CRANNEY, SALOOJEE, GARRITTY, SAMPSON, LI ZHANG, FATEMEH YAZDI, AND VASIL MAMALADZE. (2005). 'The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review', Gastroenterology, 128: S57-S67.

DOWD;WALKER-SMITH ; GEE.(1974). Aretaeus, and the coeliac affection. Br Med J. 1974;2(5909):45-7

EL ASMAR, RAHZI, PANIGRAHI, BAMFORD, BERTI, TARCISIO NOT, GIOVANNI V COPPA, CARLO CATASSI, AND ALESSIO FASANO. (2002). 'Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure', Gastroenterology, 123: 1607-15.

ELLI, LUCA, BRANCHI, TOMBA, VILLALTA, NORSA, FERRETTI, RONCORONI, et BARDELLA. (2015). 'Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity', World Journal of Gastroenterology: WJG, 21: 7110.

FARRELL et KELLY.(2002). Celiac sprue. New England Journal of Medicine 346: 180-188

FASANO, ALESSIO, BERNADETTE BAUDRY, DAVID W PUMPLIN, STEVEN S WASSERMAN, BEN D TALL, JULIAN M KETLEY, AND JB KAPER. (1991). 'Vibrio cholerae produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions', Proceedings of the National Academy of Sciences, 88: 5242-46.

FASANO, ALESSIO. (2001). 'Pathological and therapeutical implications of macromolecule passage through the tight junction', Tight Junctions: 715-40.

FASANO A. ET CATASSI C. (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. Gastroenterology, 120 : 636-651.

FASANO A., BERTI I., GERARDUZZI T., NOT T., COLLETTI R.B., DRAGOS S., ET AL. (2003). Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicentre study. Arch Intern Med, 163 : 286-292.

FASANO, (2005). 'Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population', Gastroenterology, 128: S68-S73.

FASANO (2011). 'Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer', Physiological reviews.

FREEMAN,HJ. (2013). Non dietary forms of treatment for adult celiac disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther; 4 :108-112.

FEIGHERY C. (1999). Fortnightly review - Coeliac disease. British Medical Journal

FINE; MEYER;LEE E.(1997). The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. Gastroenterology ; 112 : 1830-8.

FONDS FRANÇAIS POUR L'ALIMENTATION ET LA SANTE.(2016). État des lieux sur le gluten .Novembre2016.http://alimentationsante.org/wpcontent/uploads/2016/11/2016__EtatDesLieuxGlutenWeb_Pages-1.pdf

FREEMAN.(2013). Non-dietary forms of treatment for adult celiac disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 6 nov 2013;4(4):108-12.

FREEMAN.(2015). Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. Gut Liver. janv 2015;9(1):28-37.

FREXINOS; BUSCAIL.(2004). sous la dir. de Hépato-gastro-entérologie, proctologie pour le praticien, Masson, Paris, 5ème éd., 2004, p245.

FAYET ;GUEX ;BOUTELOUP.(2011). Le régime sans gluten : les points pratiques. Nutrition Clinique et Métabolisme. sept 2011;25(3):196-8.

GANDOLFI; PRATESI; CORDOBA; et CATASSI. (2000). 'Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil', The American journal of gastroenterology, 95: 689-92.

GEE; WORTLEY; JOHNSON; PRICE; RUTTEN; HOUBEN et PENNINKS. (1996). 'Effects of saponins and glycoalkaloids on the permeability and viability of mammalian intestinal cells and on the integrity of tissue preparations in vitro', Toxicology in Vitro, 10: 117-28.

GODAT, SEBASTIEN, DOMINIQUE VELIN, VINCENT AUBERT, ANDREAS NYDEGGER, ALAIN M SCHOEPFER, AND MICHEL H MAILLARD. (2013). 'Maladie cœliaque: état des lieux', Rev Med Suisse, 9: 1584-9

GOMEZ, PR FRANCISCA JOLY. (2016). L'intestin notre deuxième cerveau (Marabout).

GOTTLIEB;DAWSON;HUSSAIN; MURRAY.(2015). Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. Gastroenterol Rep. mai 2015;3(2):91-102.

GRECO, L, R ROMINO, I COTO, N DI COSMO, S PERCOPO, M MAGLIO, F PAPARO, V GASPERI, MG LIMONGELLI, AND R COTICHINI. (2002). 'The first large population based twin study of coeliac disease', Gut, 50: 624-28.

GREEN P., BANA JABRI.(2003). Coeliac disease: Lancet, 2003. 362 : 383-391.

GREEN PH, CELLIER C.(2007). Celiac disease. N Engl J Med. 2007: 25;357(17):1731-43.

GREEN, PETER HR, SUNEETA KRISHNAREDDY, AND BENJAMIN LEBWOHL. (2015). 'Clinical manifestations of celiac disease', Digestive Diseases, 33: 137-40.

GRODZINSKY;HED; SKOGH,T. (1994). IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. Allergy; 49:5937

GUEDDANA.(2000). Etude retrospective sur 10ans; Faculté de médecine de Tunis; Thèse

GUJRAL;SUH; SUNWOO.(2015). Effect of anti-gliadinIgYantibody on epithelial intestinal integrity and inflammatory response induced by gliadin. BMC Immunol, 9: 16-41.

Hadjivassiliou et al (2010). Gluten sensitivity: from gut to brain. Lancet Neurol. 9:318–30).

HAN, JUNKYU, HIROKO ISODA, AND TAKAAKI MAEKAWA. (2002). 'Analysis of the mechanism of the tight-junctional permeability increase by capsaicin treatment on the intestinal Caco-2 cells', Cytotechnology, 40: 93-98.

HEYMAN, MARTINE, JULIETTE ABED, CORINNE LEBRETON, AND NADINE CERF-BENSUSSAN. (2012). 'Intestinal permeability in coeliac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis', Gut, 61: 1355-64.

HILL; FASANO; SCHWARTZ et HOMUATH. (2000). The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. J Pediatr, 136 : 86-90.

HOFFENBERG E.J., HAAS J., DRESCHER A. et al. (2000). A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. J Pediatr, 137 : 361-366.

Holmes G., Prior P., Lane M. et coll. (1989) Malignancy in coeliac disease : effect of a gluten free diet. Gut ; 30 : 333-8.7

HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABO, I. R., MEARIN, M. L., PHILLIPS, A., SHAMIR, R., ... & LELGEMAN, M. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 54(1), 136-160

JABRI B., SOLLID L.M. (2009). Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. Nature Reviews Immunology, 9: 858-869.

JADOUL G. (2003). La coeliaque de l'adulte: une maladie trop souvent méconnue. La Revue de la Médecine Générale, N° 200, février, 60-64. 85

JANATUINEN E.K., KEMPPAINEN T.A., JULKUNEN R.J. ET AL. (2002). No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. Gut, 50 : 332-335.

JOHNSTON; SIMON ;STANLEY MCMILLAN; COLLINS, TONY CK THAM, NEIL I MCDOUGALL, AND PHILIP MURPHY. (2003). 'A comparison of antibodies to tissue transglutaminase with conventional serological tests in the diagnosis of coeliac disease', European journal of gastroenterology & hepatology, 15: 1001-04.

KAGNOFF, MARTIN F. (2007). 'Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease', The Journal of clinical investigation, 117: 41-49.

KASARDA. (2013). Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding?.Journal of agricultural and food chemistry, 61(6), 1155-1159

KEMPPAINEN; HEIKKINEN; RISTIKANKARE ; KOSMA et JULKUNEN (2009). Effect of unkilned and large amounts of oats on nutritional state of celiac patients in remission. The European Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 4: 30-34.

KHALAFALLA et BUSHARA (2005). Neurologic presentation of celiac disease. Gastroenterology. 128:S92-S97.

KHALEGHI; LAMBA; MURRAY.(2016). The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. Ther Adv Gastroenterol. janv 2016;9(1):37-49.

KIM, CHU-YOUNG, QUARSTEN, BERGSENG, KHOSLA et SOLLID. (2004). 'Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease', Proceedings of the National Academy of Sciences, 101: 4175-79.

KOMORI, YUKIKO, TETSUYA AIBA, CHIE NAKAI, RISA SUGIYAMA, HIROMU KAWASAKI et YUJI KUROSAKI.(2007). 'Capsaicin-induced increase of intestinal cefazolin absorption in rats', Drug metabolism and pharmacokinetics, 22: 445-49.

LABERENNE J., VAHEDI K., BOUHNIK Y. ET COLL.(1996). Maladie cœliaque de l'adulte et observance du régime sans gluten : corrélations entre charge en gluten et anomalies clinico-biologiques et histologiques. Gastroentérol Clin Biol ; 20 : A9

LACHAUX .(2006). Les formes cliniques trompeuses de la maladie coeliaque. Archives de pédiatrie. 2006. 13 : 572-574.

LAMIREAU et CLOUZEAU . (2008). Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ? Archives de pédiatrie, 15: 504-505.

LAMIREAU ;CLOUZEAU H. (2015). Epidemiology of celiac disease. PatholBiol,61: 1– 4.

LAMMERS, KAREN; RULIANG; BROWNLEY; GERARD, KAREN THOMAS; PRASAD RALLABHANDI; SHEA-DONOHUE;TAMIZ et SEFIK ALKAN. (2008). 'Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3', Gastroenterology, 135: 194-204. e3.

LEBWOHL; CAO; ZONG.(2017) Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. BMJ;357:j1892.

LEE, SUSIE K, WINSON LO, LORENZO MEMEO, HEIDRUN ROTTERDAM, AND PETER HR GREEN. (2003). 'Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet', Gastrointestinal endoscopy, 57: 187-91.

LEFFLER, D. A., & SCHUPPAN, D. (2010). Update on serologic testing in celiac disease. The American journal of gastroenterology, 105(12), 2520-2524

LEFIEF A, (2015). Du blé sans gluten, c'est possible, [en ligne]. Disponible sur : http://nutrition.aujourdhui.com/info/du-ble-sans-gluten-cest-possible-24217.asp

LEONARD et VASAGAR. (2013). US perspective on gluten-related diseases. Clinical and experimental gastroenterology, 7, 25-37

LERNER, AARON. (2010). 'New therapeutic strategies for celiac disease', Autoimmunity reviews, 9: 144-47.

LIONETTI ; GATTI; PULVIRENTI; CATASSI. (2015). Celiac disease from a global perspective, Best Practice and Research Clinical Gastroenterology, 29: 365–379.

LOHI; MUSTALAHTI;KAUKINEN; LAURILA; COLLIN; RISSANEN; LOHI, BRAVI; GASPARIN et REUNANEN. (2007). 'Increasing prevalence of coeliac disease over time', Alimentary pharmacology & therapeutics, 26: 1217-25.

LOUKA et SOLLID. (2003). 'HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder', Tissue antigens, 61: 105-17.

LUDVIGSSON, JONAS F, DANIEL A LEFFLER, JULIO C BAI, FEDERICO BIAGI, ALESSIO FASANO, PETER HR GREEN, MARIOS HADJIVASSILIOU, KATRI KAUKINEN, CIARAN P KELLY, AND JONATHAN N LEONARD. (2013). 'The Oslo definitions for coeliac disease and related terms', Gut, 62: 43-52.

MAKHARIA.(2014). Current and emerging therapy for celiac disease. Front Med. 2014;1:6.

MALAMUT et CELLIER .(2004). Maladie coeliaque de l'adulte: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées?: Gastroenterol. Clin. Biol., 2004. 28 : 863-867.

MALAMUT; MERESSE;CELLIER; CERF-BENSUSSAN.(2009).[Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet?]. Gastroentérologie Clin Biol. sept 2009;33(8-9):635-47.

MALAMUT et CELLIER.(2010).'Maladie cœliaque',La Revue de médecine interne, 31: 428-33.

MALAMUT, GEORGIA et CELLIER.(2012). 'Maladie cœliaque: définition et rappels physiopathogéniques', La Lettre de l'hépato-gastroentérologue, 15: 240-43.

MARGOTTON.(2020). Le gluten : ennemi nutritionnel numéro un ? De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique et aux conseils en officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. ffdumas-03040336f

MARSH, MICHAEL N. (1992). 'Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (‘celiac sprue’)', Gastroenterology, 102: 330-54.

MARTUCCI; BIAGI;DI SABATINO et CORAZZA. (2002). Coeliac disease. Dig Liver Dis, 34 (Suppl 2) : 150-153.

MARIAN. (2005). 'Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?', Gastroenterology, 128: S47-S51.

MARIAN et NIEWINSKY.(2008). Advances in celiac disease and gluten-free diet. J Am Diet Assoc, 108 : 661-672.

MATUCHANSKY , BOGNEL , BOGNEL , RAMBAUD , BERNIER. (1970) : Atrophie villositaire du grêle. Etude histologique par biopsies étagées, mensurations de la muqueuse.Corrélations anatomocliniques et biologiques. Biol Gastroenterol 1970;1:27-42.

Matuchansky; Vahedi ;Morin ; Bouhnik. (1999). Régime sans gluten et maladie cœliaque de l’adulte. Gastroenterol clin biol, 23 : 115-123

MATYSIAK-BUDNIK, TAMARA, MALAMUT, GROSDIDIER, SEGUIER, BROUSSE, CAILLAT-ZUCMAN, CERF-BENSUSSAN, SCHMITZ et CELLIER. (2007). 'Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet', Gut, 56: 1379-86.

MEGIORNI;MORA; BONAMICO; BARBATO; NENNA; MAIELLA et MAZZILLI. (2009).HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. Human Immunology, 70 : 55-59.

MCALLISTER et KAGNOFF.(2012). The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet. Semin Immunopathol. juill 2012;34(4):581-600.

MCCARVILLE; NISEMBLAT;GALIPEAU; JURY;TABAKMAN;COHEN.(2014). BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. PloS One. 2014;9(11):e109972.

MCCARVILLE;CAMINERO;VERDU.(2015). Pharmacological approaches in celiac disease. Current opinion in pharmacology, 25, 7-12

MEARIN;CATASSI; BROUSSE; BRAND; COLLIN; FABIANI; MASIP.(2006). European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. European journal of gastroenterology & hepatology, 18(2), 187-194

MENDOZA et GOUGH. (2005). Coeliac disease : An overview. Nutrition & Food Science, 35 : 156-162.

MERESSE, BERTRAND, GALAMUT, CELLIER et CERF-BENSUSSAN. (2006). 'La maladie cœliaque: un modèle d’étude de l’inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T', Hépato-Gastro & Oncologie Digestive, 13: 223-35.

MODY, BROWEN, WECHSLER. (2003). Refractory iron deficiency of Celiac desease. J pediatric Hematol Oncol; 25: 169-172

MOUTERDE;BEN HARIZ;DUMANT. (2008). 'Le nouveau visage de la maladie cœliaque', Archives de pédiatrie, 15: 501-503.

MURRAY;CUEVAS;JONES;COLL.(1995). Study of the immunohistochemistry and T cell clonality of enteropathy-associated T cell lymphoma. Am J Pathol ; 146 : 509-19.

MURRAY . (2005). Celiac disease, pp 162-175, In: Clinic handbook of gastroenterology. WONG J.L.H., MURRAY I., HUSSAINI S.H., DALTON H.R. BIOS Scientific Publishers edition, UK, 271 p

MUSTALAHTI ET AL.(2010). The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. Annals of Medicine 2010 Dec;42(8):587-95.

NAMATOVU;LINDKVIST;OLSSON;IVARSSON.(2016).. Season and region of birth as risk factors for coeliac disease a key to the aetiology? Arch Dis Child. 15 août 2016;

NARDIN . (2017). Maladie cœliaque: Mieux comprendre pour mieux prendre en charge (Prévention et traitement). Thèse de doctorat. Université de marseille. France

NIEWINSKI et MARY . (2008). 'Advances in celiac disease and gluten-free diet', Journal of the American dietetic association, 108: 661-72.

NION-LARMURIER et COSNES. (2009). Maladie cœliaque. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 33: 508-517

NIÇOI.(2013).file:///C:/Users/User/Downloads/ue6%20%20Fiche%20cours%201%20PD%20PK%20V1.pdf

OBERHUBER .(2000). Histopathology of celiac disease Biomed Pharmacother 2000 ; 54 : 368- 372!:

OCDE,(2017). Céréales. In: Perspectives agricoles de l'OCDE et de la FAO 2017-2026 [Internet]. OECD; 2017 [cité 27 août 2020]. (Perspectives agricoles de l'OCDE et de la FAO). Disponible sur: https://www.oecdilibrary.org/agriculture-and-food/perspectives-agricoles-de-l-ocde-et-de-la-fao-2017- 2026/cereales_agr_outlook-2017-7-fr

OLIVES. (2013). La Maladie Cœliaque: de l'Enfance à l'âge Adulte. Post'U : 13-20. Disease." In GENES AND IMMUNITY, S6-S6. NATURE PUBLISHING GROUP MACMILLAN BUILDING, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND.

PARTANEN; KARELL; LOUKA;MOODIE. (2003). "HLA in coeliac disease patients not carrying the DQA1* 05 DQB1* 02 heterodimer: Results from the European Genetics Cluster on Coeliac

PATEY;CELLIER;JABRI; COLL. (1997) Apports de l'étude immunohistochimique sur coupe en paraffine pour le diagnostic de maladie cœliaque résistante au régime sans gluten. Gastroentérol Clin Biol; 20 : A154 (résumé).

PAVONE; NICOLINI;TAIBI; RUGGIERI.(2007). Rotavirus and celiac disease. Am J Gastroenterol. août 2007;102(8):1831.

PERETTI N., BIENVENU F., BOUVET C.(2004). The temporal relationship between the onset of type I diabetes and coeliac disease. A study based on immunoglulin a antitransglutaminase screening: Pediatrics, 2004. 113 : 418-422.

PINIER;FUHRMANN;GALIPEAU; RIVARD;MURRAY;DAVID.(2012). The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in glutensensitized mice and human tissues. Gastroenterology. févr 2012;142(2):316-25.e1-12

PLUGIS N.M., KHOSLA C. (2015). Therapeutic approaches for celiac disease. Best practice and research Clinical gastroenterology, 29: 503-521.

POLENKO I., BIEMOND I., VAN LEEWEN A., SCHREUDER I., KHAN P.M., GUERRERO J., D'AMARO J.(1981). Gluten sensitive enteropathy in Spain: Genetic and environmental factors. In The genetics of coeliac disease: McConnel RB ed., 1981. 211-231.

POWELL.(2008). Approach to the patient with diarrhea, pp 323-324, In: Principles of clinical gastroenterology. YAMADA T., ALPERS D.H., KALLOO A.N., KAPLOWITZ N., OWYANG C. et POWELL D.W. Wely-Blackwell Edition, UK, 662p

RAVELLI; VILLANACCI; MONFREDINI; MARTINAZZI;GRASSI;MANENTI. (2010). How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. The American journal of gastroenterology, 105(9), 2103-2110

REGLEMENT(CE)N°41/2009 DE LA COMMISSION DU 20/01/2009,relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten [Internet].[cité 27 août 2020].Disponible sur:

https://eurlex.europa.eu/legalcontent/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0041&from=FR

REILLY NR, AGUILAR K, HASSID BG. (2011). Celiac disease in normalweight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten free diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Now; 53(5):528- 31.

RICHARD, (2018)., in PHYSIOLOGIE DIGESTIVE.http://ferronfred.eu/files/Physiologie-digestive_1.pdf

ROBINS et HOWDLE. (2005). 'Advances in celiac disease', Current opinion in gastroenterology, 21: 152-61.

R**OUJON;GUIDICELLI;MOREAU;TAUPIN. (2011).** Immunogénétique De La Maladie Coeliaque. Pathologie Biologie, 61: 5-11

ROSTOM, ALAA, JOSEPH A MURRAY, AND MARTIN F KAGNOFF. (2006). 'American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease', Gastroenterology, 131: 1981-2002.

ROSTAMI K. ET VILLANACCI V. (2009). Microscopic enteritis: Novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. Dig Liver Dis, 41 : 245-252.

ROSTAMI K , BOLD J , PARR A , JOHNSON MW.(2017). Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. Nutrients 2017;9:846-50.

SAMASCA G, SUR G, LUPAN I, TILINCA M, DELEANU D.(2014). Celiac disease as an autoimmune condition. Cent-Eur J Immunol Pol Soc Immunol Elev Cent-Eur Immunol Soc. 2014;39(3):396-9.

SANTE CANADA,2010. evaluation des besoins nutritionnel en fonction de l'age . https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2008/chapitre3.pdf

SAADA, ABID,AQODAD, BENAJAH.(2010). Maladie coeliaque de l'adulte: quelques aspects epidemiologiques et cliniques. Science d'hepato-gastro-enterologie; 26:720-

SASSEIGNE, ROMAIN. (2016). 'Intolérance non cœliaque au gluten et mode du régime sans gluten', Université Toulouse lll-Paul Sabatier.

SCHALK;LEXHALLER ; KOEHLER ; SCHERF.(2017). Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. Sestak K, éditeur. PLoS ONE. 2017;12(2):e0172819.

SCHAPPERT; SUSAN; BURT. (2006). 'Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001-02', Vital and Health Statistics. Series 13, Data from the National Health Survey: 1-66.

SCHMITZ J. et GARNIER-LENGLINE H. (2008). Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. Archives de pédiatrie, 15 : 456-461.

SCHUMANN, MICHAEL, JAN F RICHTER, WEDELL, MOOS, ZIMMERMANN-KORDMANN, THOMAS SCHNEIDER, SEVERIN DAUM, MARTIN ZEITZ, MICHAEL FROMM, AND JOERG-DIETER SCHULZKE. (2008). 'Mechanisms of epithelial translocation of the α2-gliadin-33mer in coeliac sprue', Gut, 57: 747-54.

SCHUPPAN. (2016).[Celiac disease : Pathogenesis, clinics, epidemiology, diagnostics, therapy]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. juill 2016;59(7):827-35

SHEWRY; HALFORD; BELTON; TATHAM. (2002). The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain.Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences, 357(1418), 133-142

SHMIDT,(2022):https://www.naturopathe-cedric-lyon.fr/le-gluten-et-ses-effets hypersensibilite-au-gluten-et-maladie-coeliaque/

SPAENIJ–DEKKING; KOOY–WINKELAAR; VAN VEELEN; DRIJFHOUT; JONKER; KONING.(2005). Natural variation in toxicity of wheat: potential for

selection of nontoxic varieties for celiac disease patients.Gastroenterology, 129(3),797-806

SOLLID et LUDVIG. (2002). 'Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder', Nature Reviews Immunology, 2: 647-55.

SRINIVASAN; JONES;WEIR. (1999). Lactase enzyme, detected immunohistochemically, is lost in active celiac disease, but unaffected by oats challenge. Am J Gastroenterol, 94: 2936-2941.

STERN M., CICLITIRA P.J., VAN ECKERT R., FEIFHERY C., JANSSEN W., MENDEZ E. ET AL. (2001). Analysis and clinical aspects of gluten in coeliac disease. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 13 : 741-747.

STEVENS et RASHID(2008). Gluten-free and regular foods: a cost comparison. Can J Diet Pract Res ;69:147–50.

SZAFLARSKA-POPŁAWSKA A.(2015). Non-dietary methods in the treatment of celiac s as . P a as o n o . 2015;10(1):12-7

SZAJEWSKA, H, A CHMIELEWSKA, M PIEŚCIK-LECH, ANNELI IVARSSON, S KOLACEK, S KOLETZKO, ML MEARIN, R SHAMIR, R AURICCHIO, AND R TRONCONE. (2012). 'Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease', Alimentary pharmacology & therapeutics, 36: 607-18.

SZPERL;I RICAÑO-PONCE;DEELEN;KANTERAKIS; PLAGNOL, FREERK VAN DIJK; WESTRA;TRYNKA; MULDER.(2011). 'Exome sequencing in a family segregating for celiac disease', Clinical genetics, 80: 138-47.

TAU; MAUTALEN;DE ROSA;ROCA;VALENZUELA.(2006). Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. Eur J Clin Nutr, 60 :358-363.

THOMPSON . (2008). The gluten-free nutrition guide. McGraw-Hill Edition, USA, 245 p.

TKOUB. (2008). 'Maladie coeliaque de l'adulte', Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 48: S27-S31.

TORRES, MI, AND LÓPEZ CASADO. 'MA, & RÍOS, A.(2007). New aspects in celiac disease', World Journal of Gastroenterology, 13: 1156-61.

TRIER .(1998) Diagnosis of celiac sprue. Gastroenterology ; 115 : 211-6

TRIER; FALCHUK;CAREY; SCHREIBER .(1978) Celiac sprue and refractory sprue. Gastroenterology ; 75 : 307-16

TRYNKA, GOSIA, KAREN A HUNT, NICHOLAS A BOCKETT, JIHANE ROMANOS, VANISHA MISTRY, AGATA SZPERL, SJOERD F BAKKER, MARIA TERESA BARDELLA, LEENA BHAW-ROSUN, AND GEMMA CASTILLEJO. (2011). 'Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease', Nature genetics, 43: 1193-201.

VAHEDI;BOUHNIK; MATUCHANSKY.(2001). Maladie coeliaque de l'adulte. Gastroenterol. Clin. Biol. 2001. 25: 485-494.

VAHEDI ; MASCART ; MARY ; LABERENNE; BOUHNIK et MORIN. (2003). Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. Am J Gastroenterol ; 98 : 1079-87.

VAN DER WINDT, DANIËLLE AWM, PETRA JELLEMA, CHRIS J MULDER, CM FRANK KNEEPKENS, AND HENRIËTTE E VAN DER HORST. 2010. 'Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review', Jama, 303: 1738-46.

VAN HEEL; DAVID; WEST.(2006).'Recent advances in coeliac disease', Gut, 55: 1037-46.

VANUYTSEL ;VERMEIRE; CLEYNEN .(2013). The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease. Tissue Barriers. 1 déc 2013;1(5):e27321.

VEERARAGHAVAN ; LEFFLER ; KASWALA ; MUKHERJEE .(2015). Celiac disease 2015 update: new therapies. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. juill 2015;9(7):913-27.

VENESSON, JULIEN.(2013). Gluten-Comment le blé moderne nous intoxique(Thierry Souccar).

VIDAL,(2008); Guide de l'alimentation équilibrée. https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/digestion-aliments/bouche.html

VISSER; LAMMERS; HOOGENDIJK; BOER; BRUGMAN; BEIJER-LIEFERS; ZANDVOORT; HARMSEN; WELLING et STELLAARD. (2010). 'Restoration of impaired intestinal barrier function by the hydrolysed casein diet contributes to the prevention of type 1 diabetes in the diabetes-prone BioBreeding rat', Diabetologia, 53: 2621-28.

WALKER-SMITH, JAGS. (1990). 'Revised criteria for diagnosis of celiac disease', Arch. Dis. Child., 65: 909-11.

WEBER. (2012). La maladie cœliaque: physiopathologie et traitement. Thèse de doctorat. Université De Lorraine, France.

WEINSTEIN . (1994). Intractable celiac sprue. In : Barkin J., Rodgers A. (ed.). Difficult decisions in digestive disease. Mosby, St Louis ; 257-6

WEST ; LOGAN; SMITH; HUBBARD; et CARD. (2004). Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. BMJ, 329 : 716-719.

WEST, JOE, RICHARD FA LOGAN, PETER G HILL, AND KAY–TEE KHAW.(2007). 'The iceberg of celiac disease: what is below the waterline?', Clinical Gastroenterology and Hepatology, 5: 59-62.

WILLIAMSON et MARSH. (2002). Celiac disease. Mol Biotechnol, 22 : 293- 299.

WRIGHT (1995). The major complications of coeliac disease. In : Tindall B. (ed.). Coeliac disease. Baillière's Clin Gastroenterol ; 9 : 351-69.

ZELLER,(2017); Les fonctions du système digestif. http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2017/11/Digestif-IFSI-Dijon-MZ-910-nov-2017-n35.pdf

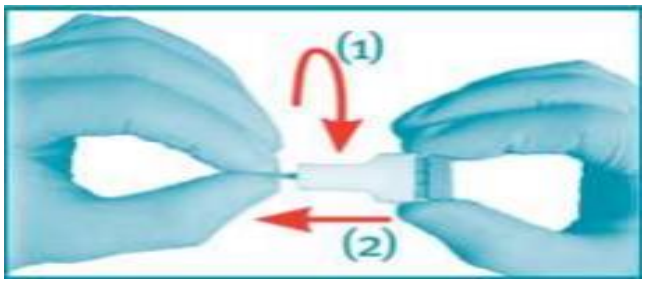
ZIMMERMANN et NEIGE. (2021) ; An Introduction to Nutrition . https://2012books.lardbucket.org/books/an-introduction-to-nutrition/s01-about-the-authors.html

Annexes

Annexe 01 : Mode d'emploi du Biocard Celiac Test *(BELHACENE et al., 2018).*

Le matériel requis pour le test doit être stocké à température ambiante. Avant de prendre l'échantillon de sang, préparez tous les constituants du test comme la lancette, la lingette imbibée d'alcool, le pansement. Ouvrez le tube en plastique à fond conique et enlevez précautionneusement le petit tube capillaire en verre. Ouvrez le flacon contenant le liquide en dévissant le bouchon et le placer verticalement dans l'orifice situé à l'arrière de la boite.

① Tourner le capuchon protecteur coloré de 2 tours complets.



② Tirer sur le capuchon coloré pour l‟enlever.

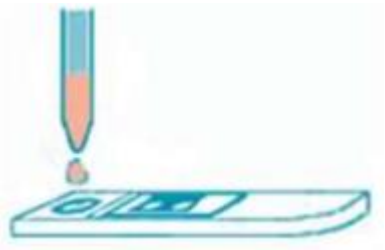
③ Massez doucement le bout du doigt puis nettoyez-le avec une lingette alcoolisée.

④ Placer la lancette le long de l'ongle (à environ 2 mm), et appuyer sur le bouton poussoir coloré.

⑤ Pressez jusqu'à ce qu'une goutte de sang sorte du bout du doigt. Ouvrez le tube en plastique et enlevez précautionneusement le capillaire en verre. Tenez le capillaire horizontalement dans la goutte de sang jusqu'à ce qu'il soit complètement rempli.

⑥ Placez le capillaire rempli dans le tube contenant le tampon et fermez le tube avec le capuchon. Agitez le tube plusieurs fois jusqu'à ce que le sang du capillaire soit mélangé complètement avec le tampon.

⑦ Enlevez à nouveau le capuchon du tube et prélevez plusieurs gouttes de l'échantillon dilué à l'aide de la pipette. Placez la pipette à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt (S) du boîtier test. Après avoir déposé les 3 gouttes, ne plus toucher ni déplacer le boitier test pendant 2 minutes.



Notez qu'un résultat positif peut-être lu dès que les lignes du test et de contrôle sont clairement visibles, ce qui a lieu dans la majorité des cas en moins de 2 minutes. Si le résultat du test est imprécis ou difficile à lire après 5 minutes, attendez encore 5 minutes et lisez à nouveau le résultat. Ne lisez pas le test après plus de 10 minutes.

Interprétation du test :

- Le résultat est positif si deux lignes rouges claires ou foncées (une ligne-test et une lignecontrôle) apparaissent dans la zone de lecture médiane.

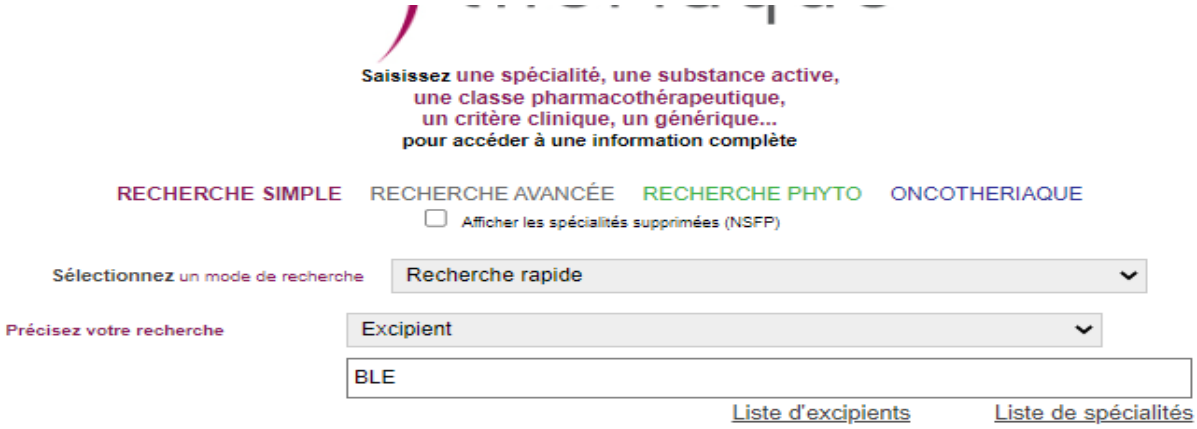
- Le résultat est négatif si une seule ligne rouge (ligne-contrôle) apparaît dans la zone de lecture médiane.

- Si aucune ligne ne se forme, vous n'avez probablement pas suivi les instructions ou bien le test est défectueux. Répétez dans ce cas l'opération avec un nouveau test.
- Positif : Le test indique qu'il y a des anticorps IgA antitransglutaminase dans le sang examiné. La détection de ces anticorps indique avec une probabilité très élevée la maladie coeliaque.
- Négatif : Le test indique qu'il n'y a pas d'anticorps IgA anti-transglutaminase dans le sang examiné. La maladie coeliaque peut pratiquement être éliminée. Si les douleurs gastro intestinales persistent, une recherche médicale plus avancée est nécessaire.

Annexe 02 : comment obtenir une liste exaustive des medicament contenant du gluten en utilisant *THERIAQUE*

Etape1 : (https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#)

Etape 2 : Page d'Accueil ->inscription->



Etape 3 : choisir la Rubrique Recherche simple

Etape 4 : choisir excipient dans la rubrique (**Précisez votre recherche)**

Etape 5 : Tapez "BLE" dans le champ situé juste en dessous de (**Précisez votre recherche).** Vous pouvez alors cliquer sur le libellé "BLE (excipient père)" qui sera mis automatiquement en surbrillance au passage de votre pointeur de souris.

Etape 6 : Cliquez ensuite sur Liste des spécialités. Votre résultat s'affiche juste en dessous et peut être imprimé en cliquant sur l'icône dédiée. Vous pouvez également accéder directement à la monographie du médicament de votre choix, ou bien afficher le détail des substances actives que celui-ci contient.

Etape 7 : cliquez sur la rubrique recherche.

Etape 8 : cliquez sur liste de spécialités.

Annexe 03 : Les principes à observer lors du suivit d'un RSG

- ne pas consommer un produit dont la composition est inconnue ;
- préparer de préférence un repas sans gluten pour toute la famille pour ne pas « manger à part » ;
- utiliser des aliments naturellement sans gluten pour cuisiner (viandes, poisson, œufs, lait, beurre, légumes, fruits…) ;
- éviter les plats cuisinés et les produits industriels, sauf si la mention « sans gluten » est Parfaitement opposée.

Annexe 04 : Les pièges à éviter lors du suivit d'un RSG

- attention aux liants dans les steaks hachés (consommer des steaks « pur bœuf »), aux sauces Industrielles (tomate, moutard, mayonnaise …), aux fonds de sauces « tout prêts » ;
- vérifier la composition des frites précuites surgelées ;
- ne pas utiliser d'huile de friture ayant servi pour des beignets ou des produits panés ;
- ne pas paner ni utiliser de la chapelure ordinaire.