

B-U LIMOGES SANTE
D 106 032702 2

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1996

THESE N° 4911

ACTUALITE DE LA MALADIE CŒLIAQUE
PRIORITE AU REGIME SANS GLUTEN



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 18 Décembre 1996

par

Nathalie COIGNOUX
née le 3 Juillet 1969 à Guéret (Creuse)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD..... Président
Madame A. BROSSET, Docteur en Médecine.....Juge
Madame A.-M. DESMAISON, Maître de Conférences.....Juge
Monsieur J.-L. NOIZAT, Docteur en Pharmacie.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES**FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE et MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES**ADMINISTRATIFS:**

POMMARET Maryse

A la mémoire de mon père.

Je dédie cette thèse,

A Patrick,

Avec tout mon amour.

A ma mère,

Pour son amour, son dévouement et pour le réconfort que je trouve toujours à ses côtés.

Pour son courage exemplaire.

A mon frère, à Pascale, à Swann et Maïwenn,

Pour la complicité qui nous unit.

A Zaza,

Pour sa gentillesse et son optimisme.

Pour le soutien qu'elle m'a apporté tout au long de mes études.

A toute ma famille,

A Fernande,

A Babeth et Vévé,

A Annie et Alain,

A mes amis,

Avec toute mon affection.

A Monsieur le Professeur J. BUXERAUD,
Professeur des Universités de Chimie Organique
et de Chimie Thérapeutique,

Qui nous fait l'honneur de présider ce jury, après nous avoir inspiré le sujet de cette thèse.

Nous avons apprécié votre disponibilité, ainsi que la qualité exceptionnelle de l'enseignement que vous nous avez dispensé tout au long de nos études.

Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre gratitude et soyez assuré de notre profond respect.

A Madame A. BROSSET,
Docteur en Médecine,
Centre de Pharmacovigilance,

Votre compétence et vos conseils judicieux ont largement contribué à l'élaboration de ce travail.

Nous avons apprécié votre enthousiasme ainsi que l'accueil chaleureux que vous nous avez toujours réservé dans le Centre de Pharmacovigilance.

Aussi, c'est à la fois un honneur et un plaisir de vous compter parmi les membres du jury de cette thèse.

Qu'il nous soit permis, à cette occasion, de vous exprimer toute notre reconnaissance pour votre dévouement.

A Madame A.M. DESMAISON,
Maître de Conférences de Biochimie,

Pour votre disponibilité et vos conseils lors de la réalisation de cette thèse, et pour la qualité et la rigueur de votre enseignement, nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur J.L. NOIZAT,
Docteur en Pharmacie à Limoges,

A qui nous exprimons toute notre reconnaissance pour la gentillesse et la bonne humeur avec lesquelles vous nous avez accueillie dans votre officine lors de notre dernier stage.

Nous sommes particulièrement touchée de votre présence au sein de ce jury.

Veillez accepter, aujourd'hui, mes plus sincères remerciements et soyez assuré de toute ma sympathie.

Je remercie l' A.F.D.I.A.G. (Association Française Des Intolérants Au Gluten) pour son accueil et pour tous les renseignements qu'elle a bien voulu nous fournir et qui nous ont permis l'élaboration de cette thèse.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LA MALADIE CŒLIAQUE

1. NOTIONS DE FREQUENCE ET D'EPIDEMIOLOGIE

2. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'UN SYNDROME DE MALABSORPTION

2.1. AGES ET CIRCONSTANCES DE SURVENUE

2.2. INTOLERANCE AU GLUTEN CHEZ LE NOURRISSON ET LE JEUNE ENFANT

2.2.1. Symptômes digestifs

2.2.2. Troubles du comportement

2.2.3. Syndrome carenciel

2.3. EVOLUTION CHEZ L'ENFANT PLUS GRAND

2.3.1. Retard statural

2.3.2. Anémie

2.3.3. Défaut de minéralisation

2.4. MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

2.4.1. Symptômes digestifs

2.4.2. Troubles carenciels

2.4.3. Autres manifestations

2.5. MISE EN EVIDENCE DE LA MALABSORPTION INTESTINALE

2.5.1. Tests traditionnels

2.5.2. Examens plus récents

3. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE D'UNE ATROPHIE VILLOSITAIRE

3.1. QUELQUES RAPPELS SUR L'INTESTIN GRELE

3.1.1. Structure pariétale

3.1.2. Fonctions

3.2. LESIONS DE LA MUQUEUSE INTESTINALE CÉLIAQUE

3.2.1. Aspect macroscopique endoscopique

3.2.2. Analyse histologique

3.2.3. Biopsie intestinale

3.2.4. Cas particulier : la maladie cœliaque latente

4. IMMUNOLOGIE DE LA MALADIE CÉLIAQUE

4.1. PREDISPOSITION GENETIQUE A LA MALADIE

4.1.1. Notion de base héréditaire

4.1.2. Association avec le complexe CMH / HLA

4.2. IMMUNITE CELLULAIRE

4.2.1. Lymphocytes Intra-Epithéliaux (IEL)

4.2.2. Lymphocytes de la Lamina Propria (LPL)

4.3. IMMUNITE HUMORALE

4.3.1. Formation des anticorps

4.3.2. Anticorps antigliadine (AGA)

4.3.3. Autoanticorps tissulaires: Antiréticuline (ARA),
Antiendomysium (EMA) et Antijéjunum (JAB)

4.4. ASSOCIATION AVEC D'AUTRES MALADIES

5. MALADIE CÉLIAQUE ET MALIGNITE

5.1. LE LYMPHOME

5.1.1. Clinique

5.1.2. Diagnostic

5.1.3. Anatomie-Pathologie

5.2. CARCINOME DE L'INTESTIN GRELE

5.2.1. Clinique

5.2.2. Diagnostic

5.3. ETIOLOGIE DE LA DEGENERESCENCE MALIGNNE DANS LA MALADIE CÉLIAQUE

5.4. CAS PARTICULIERS

DEUXIEME PARTIE : LA TOXICITE DU GLUTEN

1. LES GRAINS DE CEREALES

1.1. GENERALITES

1.2. COMPOSITION DU GRAIN DE BLE

1.2.1. L'amidon

1.2.2. Les protéines

2. LES PROTEINES DU GLUTEN DE BLE

2.1. CARACTERISTIQUES DU GLUTEN

2.2. BIOCHIMIE DES PROLAMINES DU BLE

2.2.1. Les prolamines riches en soufre

2.2.2. Les prolamines pauvres en soufre

2.2.3. Les prolamines de haut poids moléculaire

2.3. ANALOGIES AVEC D'AUTRES CEREALES

3. RECHERCHE DU FACTEUR TOXIQUE

3.1. DEMONSTRATION DE LA TOXICITE

3.2. SEQUENCES PEPTIDIQUES TESTEES

3.2.1. Fractions de gliadine

3.2.2. Peptides synthétiques

3.3. MECANISME TOXIQUE

TROISIEME PARTIE : LE REGIME SANS GLUTEN

1. EFFETS DE L'EXCLUSION DU GLUTEN

1.1. EFFETS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

1.2. EFFETS HISTOLOGIQUES

1.3. EFFETS SUR LES TESTS SEROLOGIQUES

1.4. EFFETS SUR LE RISQUE DE DEGENERESCENCE MALIGNNE

2. REINTRODUCTION DU GLUTEN

2.1. INTERET DE L'EPREUVE DE RECHUTE

2.2. MODALITES ET EVOLUTIONS

3. PRINCIPE DU REGIME SANS GLUTEN

3.1. ALIMENTS AUTORISES ET ALIMENTS INTERDITS

3.2. SOURCES CACHEES DE GLUTEN

3.2.1. Problème de l'amidon

3.2.2. Médicaments contenant du gluten ou de l'amidon de blé

4. APPLICATION PRATIQUE

4.1. LE NOURRISSON

4.2. L'ENFANT PLUS GRAND ET L'ADULTE

5. AMELIORATION DU REGIME

5.1. QUELQUES CONSEILS CULINAIRES

5.2. PRODUITS DIETETIQUES SANS GLUTEN

5.2.1. Définition du *Codex Alimentarius*

5.2.2. Liste des produits diététiques sans gluten

5.2.3. Analyse de la quantité résiduelle de gliadine

5.2.4. Prise en charge des aliments diététiques sans gluten

6. QUELQUES MESURES COMPLEMENTAIRES A L'EXCLUSION
DU GLUTEN

6.1. EXCLUSION DU LACTOSE

6.2. SUPPLEMENTATION

CONCLUSION

INTRODUCTION

La maladie cœliaque, décrite pour la première fois par Samuel GEE en 1888, a été progressivement individualisée depuis plus d'un siècle, au sein du vaste ensemble des syndromes de malabsorption que définissait l'association d'une diarrhée chronique et d'une malnutrition, qui mettaient encore en jeu le pronostic vital il y a 30 ans.

Ce n'est qu'au début des années 50 que DICKE, WEIJERS et VAN DE KAMER ont démontré les effets délétères de la fraction gliadine du gluten, puis des prolamines d'autres céréales, chez les patients cœliaques. Cette découverte a été l'élément décisif dans la compréhension de la pathogénie de la maladie.

L'étape suivante a été la découverte de Margo SHINER en 1957 : elle constata en effet, lors des premières biopsies chez l'enfant, une atrophie villositaire qui demeure aujourd'hui essentielle au diagnostic.

C'est alors que commence l'époque moderne de la maladie cœliaque dont la définition la plus précise a été donnée par la Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique et de Nutrition (E.S.P.G.A.N) en 1970. Elle comprend les critères suivants :

- un syndrome de malabsorption associé à une atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse intestinale;
- la guérison des troubles cliniques et des lésions histologiques intestinales après suppression du gluten;
- la réapparition des signes cliniques et/ou seulement des lésions histologiques lors de la réintroduction du gluten dans l'alimentation (épreuve de rechute). Ce dernier critère n'est pas exigé chez l'adulte. Il implique la permanence de la sensibilité au gluten.

Depuis l'établissement de ces critères, de nombreux congrès internationaux et publications ont été consacrés à la maladie cœliaque de l'enfant et de l'adulte.

Ce travail tente ainsi de faire le point sur cette pathologie que tous s'accordent pour reconnaître multifactorielle et multiexpressive.

Les questions les plus en discussion actuellement concernent notamment l'immunologie de la maladie, le risque de dégénérescence maligne, ainsi que l'identification de la séquence exacte d'acides aminés responsable de la toxicité de la gliadine sur la muqueuse intestinale des sujets prédisposés.

Dans tous les cas, l'exclusion du gluten est actuellement le seul traitement de la maladie cœliaque. Le régime sans gluten fera donc l'objet de la dernière partie de cette étude.

PREMIERE PARTIE

LA MALADIE CŒLIAQUE

1. NOTIONS DE FREQUENCE ET D'EPIDEMIOLOGIE

Les études épidémiologiques rétrospectives, fondées sur l'analyse des formes cliniques symptomatiques de la maladie cœliaque, évaluent en Europe une fréquence brute variant entre 1/500 et 1/10 000 naissances (42).

Les foyers géographiques de plus fortes incidences sont représentés notamment par la Suède (3/1000) (19) et par l'Irlande (1/300 à 1/500) (50), l'Europe du Nord étant globalement plus touchée par cette affection.

Les variations entre les différents pays et régions semblent correspondre à des facteurs génétiques (les courbes d'incidence recoupant les courbes de fréquence de certains haplotypes HLA) et à des facteurs environnementaux (allaitement maternel, âge d'introduction du gluten et quantité ingérée par jour).

Aux Etats-Unis, la maladie cœliaque est très rare alors que les mêmes groupes ethniques dans leur pays d'origine présentent des fréquences élevées (51).

En revanche, la maladie cœliaque serait très fréquente en Afrique du Nord, et il a été estimé qu'elle affectait un enfant sur 260 dans la population nord-africaine vivant dans la région parisienne (50) (19).

En France, la fréquence moyenne est estimée de 1/2500 (50) (25) à 1/3500 (52) naissances, selon les enquêtes.

Un travail rétrospectif sur 15 ans incluant 13 centres hospitaliers régionaux a été conduit par un groupe de travail du Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et

Nutrition Pédiatriques qui révélait des chiffres variant entre 1/2000 et 1/8000 suivant les villes et régions (non publié), ces écarts étant dus aux limites des études rétrospectives et aux modes de recrutement propres à chaque centre (51).

Si les études épidémiologiques utilisent les tests de dépistage permettant de diagnostiquer également toutes les formes de maladie cœliaque asymptomatiques, le chiffre de 1/1000 peut alors être avancé, ce qui correspond certainement à une notion plus juste de la fréquence de la maladie cœliaque en France et en Europe Occidentale (42).

Chez l'adulte, la prévalence de la maladie est moins bien connue, et elle est en général sous-estimée en raison de la latence clinique possible de l'intolérance au gluten.

La fréquence de la maladie cœliaque varie aussi selon le sexe; il existe en effet une prépondérance féminine dans un rapport qui peut atteindre deux filles pour un garçon (50) (27).

Enfin, l'intolérance au gluten est caractérisée par deux pics majeurs de survenue : le principal au moment de l'introduction des céréales dans l'alimentation, vers 9-18 mois, l'autre à l'âge adulte entre 30 et 60 ans, plus précoce chez la femme (48).

2. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'UN SYNDROME DE MALABSORPTION

L'intolérance au gluten a été décrite pour la première fois par Samuel GEE en 1888 sous le nom d' "affection coéliqua". Sa définition était la suivante : "...une sorte d'indigestion chronique, que l'on rencontre chez des individus de tous âges, même si elle affecte spécialement les enfants de 1 à 5 ans. Les signes de la maladie sont produits par les selles : molles mais pas liquides, volumineuses et pâles. Le début de la maladie est habituellement progressif. La cachexie est un symptôme constant. Le ventre est avant tout mou, souvent ballonné" (68).

Dès le début de ce siècle, il a été bien établi que le mécanisme physiopathologique en cause est une altération de l'absorption intestinale, autrement dit un syndrome de malabsorption.

2.1. AGES ET CIRCONSTANCES DE SURVENUE

- Le nourrisson

C'est le plus souvent dans les semaines qui suivent l'introduction des farines (ou autres aliments) contenant du gluten chez le nourrisson qu'apparaissent, puis se confirment les troubles.

Les premiers symptômes surviennent d'autant plus tôt et dans un délai d'autant plus court après l'introduction du gluten que celle-ci est plus précoce (50).

Le diagnostic est donc porté le plus souvent entre 9 mois et 2 ans. L'âge du diagnostic s'est abaissé au début des années 70 du fait d'une meilleure connaissance de la maladie et de

l'introduction plus précoce des céréales dans l'alimentation; il est maintenant voisin de 1 an, le gluten étant habituellement introduit après 4 mois.

Le début des troubles chez le nourrisson peut être insidieux, progressif, s'étendant sur plusieurs semaines; il est parfois brutal, secondaire à une vaccination ou à une gastroentérite virale par exemple, qui déstabilisent une situation précaire.

• Le grand enfant

Si le diagnostic n'est pas porté avant l'âge de 2 ans, il peut l'être ultérieurement à n'importe quel âge, jusqu'à l'âge adulte, que les symptômes aient été ignorés ou mal interprétés, ou plus rarement, que ceux-ci ne soient réellement apparus que plus tard dans l'enfance.

C'est chez le grand enfant que les symptômes sont les plus insidieux, bien que même à cet âge un épisode infectieux intercurrent digestif par exemple, semble pouvoir déclencher la maladie.

• L'adulte

Chez l'adulte, le début des symptômes peut remonter à l'enfance, mais l'âge au moment duquel le diagnostic est porté est très variable.

La possibilité de formes latentes explique sans doute que la maladie puisse se révéler très tardivement à l'âge adulte, voire après 70 ans, ou dans les suites d'une chirurgie modifiant la fonction gastro-intestinale (16).

2.2. INTOLERANCE AU GLUTEN CHEZ LE NOURRISSON ET LE JEUNE ENFANT

L'intolérance au gluten est la principale cause de malabsorption chez le nourrisson et l'enfant.

C'est spécialement dans le très jeune âge que la maladie coéliquaue est symptomatique à son maximum.

En quelques semaines, voire quelques mois, se constitue un ensemble clinique qui associe classiquement troubles digestifs et troubles nutritionnels.

2.2.1. Symptômes digestifs

- Les *anomalies chroniques des selles* manquent rarement, mais elles sont d'aspect variable.

Le symptôme digestif majeur retrouvé dans plus de 80% des cas (50), est la diarrhée prolongée faite de selles typiquement graisseuses, abondantes, molles, parfois franchement liquides, pâles et fétides. Le diagnostic doit être porté avant que ne soit réalisé cet aspect caricatural classique marqué par l'abondance et l'aspect "bouseux" et luisant des grandes stéatorrhées.

Cependant, les anomalies des selles peuvent être modérées et/ou intermittentes. Des selles d'apparence normale, voire même une authentique constipation (avec ou sans stéatorrhée) sont parfaitement compatibles avec une intolérance au gluten.

- Le *météorisme abdominal* est quasi constant: dans plus de 3/4 des cas, l'abdomen est proéminent quand l'enfant est debout, étalé en "ventre de batracien" lorsqu'il est couché (50).

- L'*anorexie*, plus ou moins sévère, ayant souvent précédé la diarrhée, est très évocatrice. Elle est parfois au premier plan et ne doit pas être considérée trop facilement comme de nature psychogène, mettant en cause, à tort, l'attitude de la mère lors des repas.

- Les *vomissements* ne sont notés que dans la moitié ou le tiers des cas.

2.2.2. Troubles du comportement

Le jeune enfant cœliaque est *triste, apathique, grognon*.

Dans certains cas, il prend du retard dans son développement psychomoteur, ne progressant plus dans son apprentissage de la marche, par exemple, perdant même ses dernières acquisitions.

L'existence de ces troubles du caractère (de l'apathie à l'irritabilité et à l'hostilité) donne une tonalité déjà très évocatrice aux anomalies des selles (53).

Parfois, l'état dépressif et l'anorexie peuvent être les symptômes les plus apparents, et leur cause organique doit être reconnue sur l'analyse des courbes de poids et de taille.

2.2.3. Syndrome carentiel

En fait, le trouble essentiel est le syndrome carentiel révélé par la *cassure des courbes*, d'abord *de poids*, puis *de taille*, dans les semaines qui suivent l'introduction du gluten, puis par l'accentuation de leur écart par rapport aux courbes normales (27).

Il est habituel que, chez le nourrisson, le déficit pondéral soit plus marqué que le déficit statural, l'amaigrissement ou la stagnation pondérale pouvant être aggravés par la déshydratation.

Si le diagnostic est porté avec retard, il apparaît une réduction du pannicule adipeux, un aspect fripé de la peau (bien visible à la face interne des cuisses et au niveau des fesses) et une amyotrophie. Les fesses "tristes" tombent "en rideaux" sur les cuisses flasques; les membres sont grêles, contrastant avec la distension abdominale.

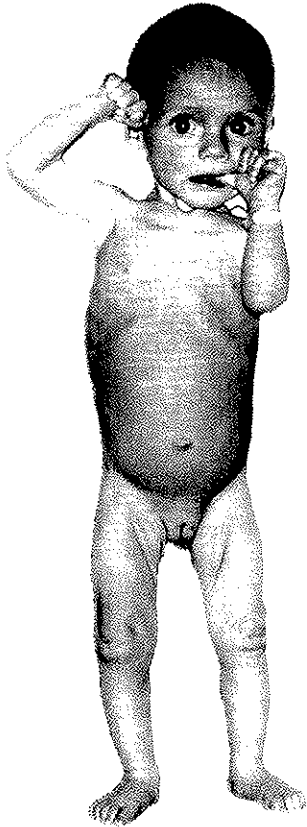


Figure 1 : Aspect typique de maladie cœliaque. Petite fille de 13 mois souffrant de diarrhée prolongée et d'un défaut de croissance pondérale (68).

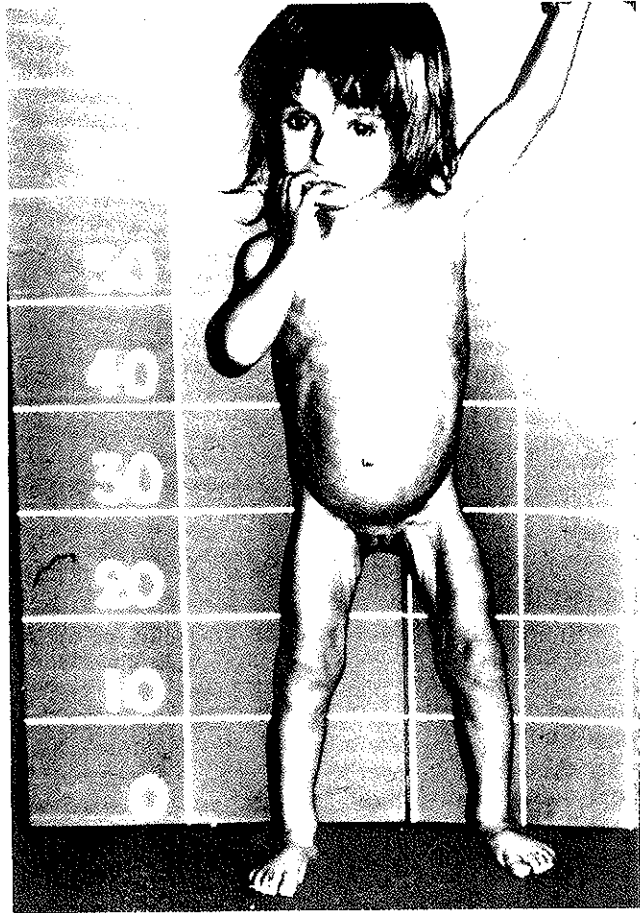


Figure 2 : Maladie cœliaque; 24 mois. Aspect caricatural : petite taille, amyotrophie, perte du pannicule adipeux, météorisme et tristesse (27).

La pâleur fait parfois soupçonner l'anémie qui touche plus d'un tiers des enfants (50). Cette anémie est rarement très profonde. Elle est plus souvent microcytaire hypochrome de type ferriprive liée à une diminution de l'absorption du fer. Elle peut être exceptionnellement mégaloblastique, conséquence du défaut d'absorption des folates.

La carence en vitamine B₁₂, bien décrite chez l'adulte, est exceptionnelle chez le petit enfant, sans doute à cause des stocks qu'il possède à la naissance.

La peau est sèche, les cheveux sont cassants, parfois clairsemés, voire décolorés à la racine.

L'hypocalcémie est rare et les signes de tétanie sont exceptionnels.

La carence en vitamines liposolubles A, D, E et K est habituelle, mais elle est cliniquement asymptomatique. Une tendance ecchymotique et hémorragique, témoignant de la malabsorption de la vitamine K, reste rare (46).

L'hypoprotidémie touche environ la moitié des enfants; elle est le plus souvent modérée, mais peut néanmoins être à l'origine d'œdèmes.

Il est cependant exceptionnel actuellement d'évoquer le diagnostic devant un ensemble symptomatique aussi complet. C'est le plus souvent bien avant qu'il ne se constitue, devant des signes beaucoup plus frustes, que le diagnostic de maladie cœliaque est suspecté.

2.3. EVOLUTION CHEZ L'ENFANT PLUS GRAND

Plus rarement, le diagnostic est porté plus tard, dans la seconde enfance. Or il est connu depuis des années que la présentation de la maladie cœliaque peut être complètement différente chez les enfants plus âgés (68).

La symptomatologie digestive est alors habituellement au second plan.

- L'anorexie et un certain inconfort abdominal subsistent parfois.
- Les anomalies des selles sont rarement retrouvées; quand elles existent, elles peuvent être bien tolérées par le sujet et demeurer ainsi méconnues lors d'un interrogatoire sommaire. Dans tous les cas, elles sont réduites par le ralentissement physiologique du transit intestinal chez l'enfant plus grand.

- Les douleurs abdominales multirécidivantes peuvent être le seul symptôme gastrointestinal et ne doivent pas être considérées comme psychogènes.

Le déficit pondéral lui-même peut manquer chez le grand enfant, le poids étant égal à celui attendu pour la taille, sans maigreur donc.

C'est bien en raison du caractère souvent atténué et méconnu des troubles digestifs et de l'absence de maigreur, que trop souvent encore, on omet de rechercher un syndrome de malabsorption.

Chez le grand enfant et l'adolescent, ce sont les conséquences nutritionnelles de la maladie qui prédominent, souvent frustes, monosymptomatiques.

2.3.1. Retard statural

Le tableau le plus fréquemment rencontré est celui d'un retard de croissance staturale, en apparence isolé, qui peut réaliser au maximum un véritable nanisme, parfois associé, chez les enfants plus âgés, à un infantilisme, faisant l'objet de consultations à orientation endocrinologique. Une atrophie villositaire caractéristique de la maladie cœliaque est mise en évidence chez 20% des enfants venant consulter pour petite taille isolée (46).

Ce retard statural correspond en fait à un *retard de maturation global* avec une bonne corrélation entre les âges statural, osseux et pubertaire. Ainsi, le caractère harmonieux du retard statural risque d'orienter vers un nanisme hypophysaire.

Parfois, le ralentissement statural survient après plusieurs années d'une croissance authentiquement normale.

Toute l'évolution pubertaire peut être suspendue pendant de nombreuses années, et plus tard, une infertilité est possible.

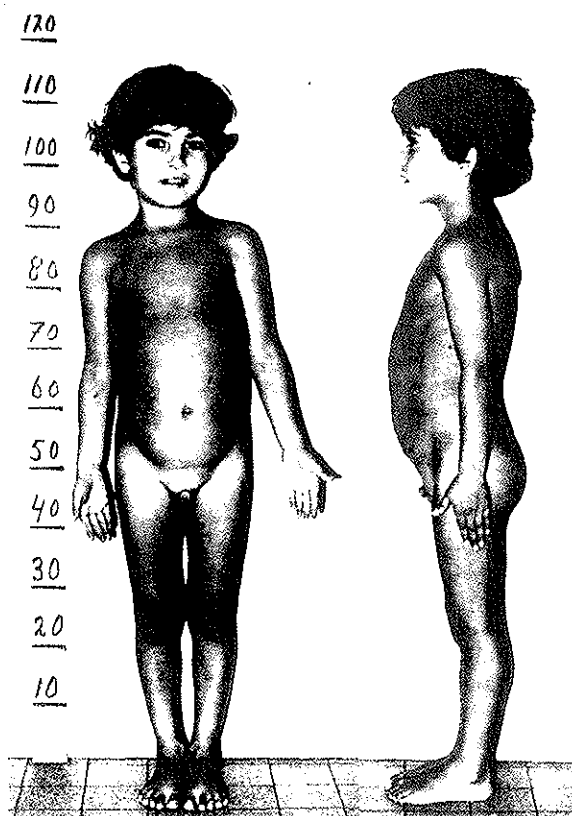


Figure 3 : Enfant de 13 ans, lorsque la maladie cœliaque a été diagnostiquée. Retard de croissance mais poids normal pour la taille, pannicule adipeux normal, abdomen à peine augmenté de volume (50).

Cependant, chez de tels malades, l'exclusion du gluten est rapidement suivie d'un rattrapage statural et d'une évolution accélérée de la puberté. La taille définitive n'est pas compromise même dans les cas de retard pubertaire les plus importants.

2.3.2. Anémie

Le symptôme prépondérant peut être l'anémie microcytaire ferriprive. Plus ou moins isolée, elle peut être le symptôme d'abord méconnu, puis trompeur, risquant d'orienter les investigations vers la recherche d'hémorragies digestives occultes avant d'évoquer l'atrophie villositaire. Il peut s'agir exceptionnellement d'une anémie mégalo-blastique par carence en folates.

Dans tous les cas, l'enfant est anormalement fatigable et pâle.

2.3.3. Défaut de minéralisation

Ailleurs, le symptôme principal est une ostéoporose qui se manifeste notamment par des fractures à répétition.

Il peut s'agir, dans les formes évoluées, d'un rachitisme volontiers hypophosphorémique et hypocalcémique, avec des déformations parfois sévères des membres, voire de la colonne.

L'ostéomalacie est plus rare, la malabsorption de la vitamine D n'étant pas isolée, mais associée à une malabsorption du calcium. Elle est à l'origine des déformations des membres inférieurs qui conduisent l'enfant en orthopédie (50).

2.4. MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

Bien que touchant essentiellement l'enfant, la maladie cœliaque peut aussi être diagnostiquée chez le sujet adulte, même parfois très âgé.

En France, l'intolérance au gluten constitue en effet le diagnostic le plus fréquent au terme de l'exploration d'un syndrome de malabsorption chez l'adulte (16).

L'expression clinique de la maladie est très variable d'un sujet à l'autre, depuis la diarrhée majeure avec cachexie progressive, jusqu'à la latence clinique la plus complète.

Le facteur de variation le mieux établi est l'étendue de l'atrophie sur le grêle:

- les formes duodéno-jéjuno-iléales s'accompagnent de diarrhée et d'altération de l'état général;
- les formes proximales ne sont souvent révélées que par une anomalie biologique (anémie, hypocalcémie) (16).

2.4.1. Symptômes digestifs

Parmi les signes révélateurs, la *diarrhée* est le plus fréquent - entre 50 et 60% des cas - (25). Elle est habituellement ancienne au point que le patient n'a pas toujours conscience d'avoir un volume de selles anormal.

Classiquement il s'agit d'une stéatorrhée faite de selles abondantes, grasses, molles ou pâteuses, grisâtres et d'odeur rance (46).

Le nombre quotidien d'évacuations est variable, pouvant dépasser une dizaine dans les formes graves où il existe souvent un retentissement hydroélectrolytique, mais il peut être normal. Quelques patients ont même une constipation apparente.

Les autres signes digestifs sont relativement frustes, associant un *ballonnement*, des *douleurs abdominales*, des *nausées* et des *vomissements*. Le météorisme abdominal est lié à la distension gazeuse du côlon par le métabolisme bactérien des hydrates de carbone non absorbés par le grêle, et s'accompagne d'une flatulence malodorante (16).

2.4.2. Troubles carenciels

Les manifestations carencielles caractéristiques de la maladie cœliaque peuvent être isolées, mineures, ou s'associer dans le cadre d'un syndrome typique de malabsorption.

L'*amaigrissement* est le plus souvent modeste car le patient développe une hyperphagie visant à compenser la malabsorption. C'est seulement dans les formes sévères, étendues, que cette compensation n'est pas suffisante et que s'installent peu à peu une dénutrition et une anorexie progressives.

Les *œdèmes des membres inférieurs*, liés à l'hypoprotidémie, ne sont présents que dans les formes graves, mais une hypoalbuminémie n'est pas rare dans les formes de

gravité moyenne.

L'*asthénie*, liée à la diminution des échanges énergétiques, à l'hypokaliémie et à l'anémie éventuelle, complète le tableau clinique.

L'*anémie* est le plus souvent microcytaire hypochrome de type ferriprive; elle est due à la carence martiale par malabsorption du fer. Elle peut être aussi macrocytaire, liée à une carence en folates (la folatémie sérique et globulaire est anormalement basse chez la plupart des sujets présentant une maladie cœliaque non traitée), ou plus rarement à une carence en vitamine B₁₂ qui n'est observée que dans le cas d'une maladie étendue à l'iléon depuis plusieurs années.

Ailleurs, ce sont des *crises de tétanie* par hypocalcémie et/ou hypomagnésémie qui peuvent révéler la maladie cœliaque. L'hypocalcémie franche est le témoin de la malabsorption calcique. Celle-ci est la conséquence de la réduction de la surface absorbante duodéno-jéjunale, mais aussi de la carence vitaminique D et de la complexation des ions calcium par les acides gras en excès dans la lumière intestinale.

L'*ostéoporomalacie* se manifeste par des douleurs osseuses exacerbées par la pression, prédominant au niveau du rachis lombaire et du bassin, plus exceptionnellement par des fractures spontanées. Radiologiquement, il existe une déminéralisation diffuse avec une diminution généralisée de la densité osseuse, et au maximum des pseudo-fractures et une déformation du bassin.

Les *accidents hémorragiques* en rapport avec un trouble de l'absorption de la vitamine K sont exceptionnels, mais l'examen clinique peut trouver des ecchymoses témoins d'un trouble de coagulation. Le temps de prothrombine peut être allongé.

Les *troubles psychiques*, irritabilité, troubles du sommeil, troubles de l'attention, sont habituels et souvent très anciens au moment du diagnostic. On a évoqué dans la survenue de ces manifestations neuropsychiques le rôle possible de carences vitaminiques diverses, sans pouvoir le démontrer clairement, en dehors du cas particulier des troubles de la vision nocturne en cas de déficit en vitamine A.

D'autres manifestations carencielles peuvent être observées. La peau peut être sèche ou pigmentée, ou le siège d'une hyperkératose folliculaire. Il peut exister une chéilose et une glossite, et dans certaines formes sévères, un hippocratisme digital. Des cas d'aménorrhée et de stérilité clairement imputables à la maladie cœliaque ont été rapportés (16).

SIGNES FONCTIONNELS OU D'EXAMEN	%
Diarrhée	90
Asthénie	85
Amaigrissement	75
Anorexie	66
Douleurs abdominales	60
Ballonnements	60
Syndrome anémique	50
Nausées vomissements	45
Tétanie	40
Douleurs osseuses	35
Œdèmes	32
Pigmentation	22
Syndrome hémorragique	18
Glossite	10

Figure 4 : Principaux signes cliniques lors de l'admission de malades cœliaques (46).

2.4.3. Autres manifestations

L'hyposplénisme est un signe très évocateur de la maladie cœliaque non traitée, présent dans plus de 75% des cas (16). Il est d'autant plus sévère que l'exposition au gluten a été prolongée.

Enfin, des anomalies biologiques hépatiques peuvent être observées dans les formes sévères.

En conclusion, la présentation clinique de la maladie cœliaque est donc éminemment variable, une notion qui avait été bien reconnue en 1970 dans les critères de l'E.S.P.G.A.N.(Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique et de Nutrition) qui précisait que le diagnostic ne peut se fonder sur la seule symptomatologie.

Il a même été révélé, notamment par les études familiales, que dans certains cas les patients peuvent être totalement asymptomatiques et le terme de "maladie cœliaque muette" a été proposé pour caractériser les malades ayant une entéropathie et une intolérance au gluten, mais sans symptômes, ou avec seulement des symptômes mineurs et/ou atypiques (68).

2.5. MISE EN EVIDENCE DE LA MALABSORPTION INTESTINALE

2.5.1. Tests traditionnels

• *Mesure de la stéatorrhée*

La détermination des graisses dans les selles a longtemps été le plus important de ces tests. C'est lui qui a été utilisé par DICKES en 1950 comme marqueur de la maladie cœliaque lorsqu'il a identifié les effets délétères du gluten de blé (68).

La stéatorrhée donne aux selles leur aspect "bouseux" et luisant. Elle est pathologique si la perte fécale de graisses est supérieure à 3,5g/kg par 24 heures chez le nourrisson et à 5 g/kg par 24 heures chez l'enfant et l'adulte, ou si le coefficient d'absorption intestinale des graisses est inférieur à 90%.

Dans la maladie cœliaque, la stéatorrhée est positive dans plus de 80% des cas (16), le coefficient d'absorption des graisses étant abaissé entre 75 et 85% (50).

La stéatorrhée est un bon témoin de la malabsorption, mais le recueil et l'analyse des selles sur 3, ou mieux 5 jours, représentent une lourde contrainte et sont incommodants aussi bien pour les patients que pour les laboratoires.

De plus, si la stéatorrhée est quasi constante chez le nourrisson et le petit enfant, elle peut néanmoins être minime, voire absente chez l'enfant plus âgé, en particulier chez ceux consultant pour petite taille (50).

• *Test au D-Xylose*

L'absorption du D-Xylose est un moyen indirect mais relativement spécifique d'évaluation de l'absorption dans la partie proximale du jéjunum.

Ce test objective une malabsorption avec des xylosémies basses 1 heure et/ou 2 heures après la prise d'une dose de charge de D-Xylose de 10 g/m², la limite inférieure de la xylosémie étant de 0,2g/l (50).

Néanmoins, la valeur discriminative de ces deux épreuves n'est excellente que dans les formes actives de la maladie cœliaque, celles qui se manifestent par une malabsorption franche. Les résultats seront à tort considérés comme négatifs dans les formes "muettes" ou asymptomatiques de la maladie.

• *Détermination de l'acide folique*

La malabsorption des folates est caractéristique de la maladie cœliaque. La détermination de l'acide folique reste le meilleur de ces tests traditionnels dans les cas de maladie cœliaque peu symptomatique (68).

• *Test de Schilling*

Le test de Schilling objective une malabsorption de la vitamine B₁₂ non corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque.

Ce test a un intérêt limité dans la mesure où il n'est perturbé qu'en cas d'atteinte largement diffuse de l'intestin grêle.

2.5.2. Examens plus récents

Deux examens plus récents ont trouvé leur place dans l'exploration du sujet suspect de maladie cœliaque.

- *Mesure de la perméabilité intestinale*

Celle-ci est le plus souvent pratiquée en comparant les éliminations urinaires de deux sucres d'absorption passive, non métabolisables, et de masses relatives différentes, l'une élevée, l'autre faible. Le rapport de l'un sur l'autre (en général lactulose/mannitol) est très augmenté dans la maladie cœliaque, en raison de l'augmentation de la perméabilité aux grosses molécules et de la réduction de la surface d'absorption.

Ces comparaisons cellobiose/mannitol ou lactulose/mannitol sont remarquablement sensibles et spécifiques si l'on a éliminé l'existence d'ulcérations digestives (16) (68).

- *Test respiratoire à l'hydrogène*

Les hydrates de carbone ingérés, qui ne sont pas normalement absorbés par la muqueuse de l'intestin grêle, atteignent le côlon, et subissent alors un phénomène de fermentation par la flore colique, produisant ainsi de l'hydrogène. Une partie de cet hydrogène ainsi formé traverse la paroi colique, passe dans le sang, et est rejeté dans l'air expiré après passage au niveau des alvéoles pulmonaires, la concentration en H₂ expiré étant proportionnelle à la sévérité des lésions histologiques (3).

Ce test respiratoire à l'hydrogène représente une technique simple, non invasive, pour détecter les altérations de la muqueuse jéjunale. Il s'agit d'un test de dépistage fiable qui peut permettre d'évaluer également le suivi du régime sans gluten.

Aucun de ces tests n'est cependant spécifique, et leur association n'est retrouvée que dans les cas les plus caricaturaux. Ils ne permettent donc pas à eux seuls d'affirmer le diagnostic qui repose, en définitive, sur la biopsie intestinale.

3. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE D'UNE ATROPHIE VILLOSITAIRE

La phase active de la maladie cœliaque est caractérisée par des lésions histologiques sévères de la muqueuse intestinale induites par le gluten, lésions dont la mise en évidence est essentielle au diagnostic.

3.1. QUELQUES RAPPELS SUR L'INTESTIN GRELE

L'intestin grêle débute au pylore, limite distale de l'estomac, et se termine à la valvule iléo-cæcale, limite proximale du gros intestin. Il mesure trois mètres de longueur et se divise en trois parties successives - bien que les transitions entre les différentes zones ne soient pas très nettes - :

- * le duodénum, en forme de C, représentant les 20-25 premiers centimètres;
- * le jéjunum;
- * et l'iléon.

3.1.1. Structure pariétale

a- Aspect général

L'intestin grêle est constitué par quatre couches successives :

- une séreuse, qui n'est autre que le feuillet viscéral du péritoine;
- une musculuse, représentée par une couche longitudinale externe et une couche circulaire interne de fibres musculaires lisses;
- une sous-muqueuse, conjonctivo-vasculaire;

- une muqueuse.

La muqueuse repose sur la *muscularis mucosae*.

L'épithélium, unistratifié, recouvre la *lamina propria*. Il s'invagine dans la profondeur de la *lamina propria* pour former les glandes de Lieberkühn ou cryptes, il dessine des expressions digitales intraluminales : les villosités.

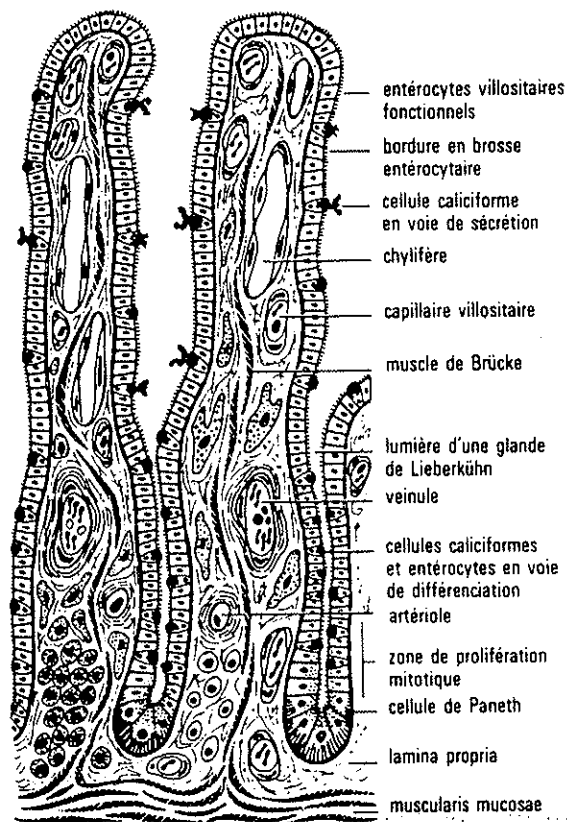
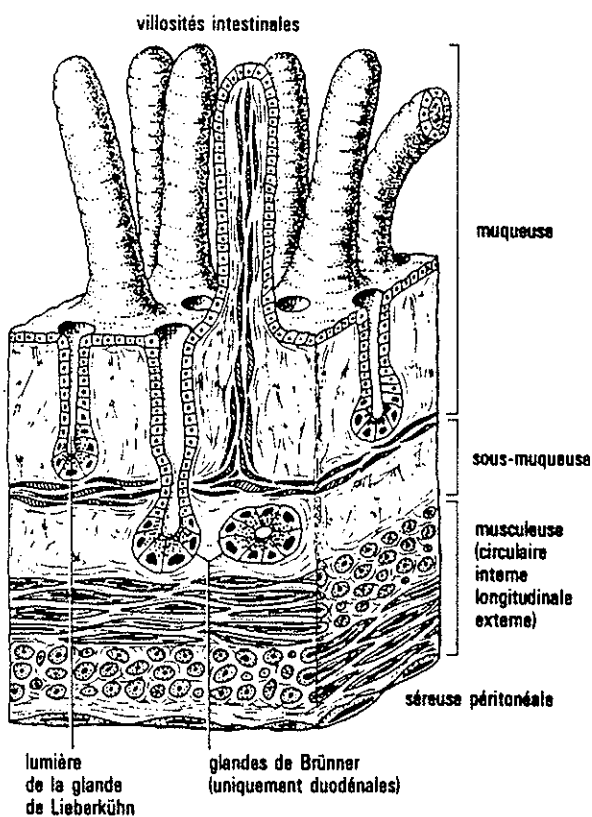


Figure 5 : Paroi de l'intestin grêle (25).

Figure 6 : Détail d'une villosité intestinale (25)

• La *lamina propria*

C'est un chorion conjonctivo-vasculaire contenant :

- une expansion de la *muscularis mucosae* qui remonte jusqu'à l'extrémité des villosités : le muscle de Brücke;
- des réseaux vasculaires et lymphatiques importants;

- des infiltrats lymphoïdes disséminés; les amas lymphoïdes se regroupent et forment les plaques de Peyer.

• Les villosités

En deux dimensions, les villosités paraissent avoir la même structure, mais en trois dimensions, on constate qu'elles prennent trois aspects principaux : aspect de doigts, de feuilles et de crêtes. On rencontre aussi quelques formes intermédiaires. La proportion des diverses formes varie d'un endroit à l'autre et avec l'âge.

* Chez l'adulte, la plupart des villosités sont digitiformes; mais on retrouve aussi les deux autres formes, surtout dans le duodénum, les formes foliacées donnant l'aspect de villosités plus courtes et plus larges.

* Chez les nourrissons et les jeunes enfants, les villosités duodénales et jéjunales proximales sont presque totalement en forme de feuilles et de crêtes, et parfois exclusivement en forme de crêtes. Les aspects digitiformes apparaissent à mesure de la croissance, et l'aspect adulte est acquis vers l'âge de 10-15 ans (59).

• L'épithélium

Il est constitué par quatre types cellulaires principaux :

- les entérocytes

Ils représentent 80% de la population totale. Ce sont les principales cellules absorbantes des villosités, par la présence d'une bordure en brosse apexienne.

- les cellules caliciformes

Moins nombreuses (15%), elles se retrouvent surtout dans les deux tiers supérieurs des cryptes. Elles sécrètent en permanence un mucus dont le rôle est sûrement de faciliter le glissement et l'enrobage du bol alimentaire.

- les cellules de Paneth

Situées au fond des cryptes, leur aspect structural est celui d'une cellule typiquement séreuse. Leurs propriétés leur confèrent un rôle dans les processus de défense et de bactériostase intestinaux.

- les cellules endocrines

Ce sont les moins nombreuses, elles sont surtout orientées vers la synthèse-sécrétion de peptides biologiquement actifs.

b- Variations régionales

• *Duodenum*

Il diffère du reste de l'intestin grêle par certains points. La disposition de ses villosités comporte une forte proportion de formes de feuilles et de crêtes. Il contient des glandes de Brünner qui libèrent leurs sécrétions au niveau du collet des cryptes de Lieberkühn.

• *Jéjunum*

Il est le principal lieu d'absorption du tube digestif, et montre non seulement le plus grand développement de replis, mais aussi le système de villosités le plus complexe, avec prédominance de villosités digitiformes.

• *Iléon*

Il est caractérisé par le plus grand développement des formations lymphoïdes du tube digestif, les plaques de Peyer.

3.1.2. Fonctions

• Fonction d'absorption

L'intestin grêle est le principal lieu d'absorption des acides aminés, des sucres, des graisses et de quelques molécules plus grosses produites par la digestion. L'intestin grêle sécrète aussi des enzymes destinées à compléter le processus de digestion amorcé dans l'estomac.

En tant que principal organe d'absorption, l'intestin grêle présente nombre de modifications architecturales de sa muqueuse et de sa sous-muqueuse destinées à accroître sa surface :

- Muqueuse et sous-muqueuse forment un nombre considérable de replis disposés de façon circulaire au pourtour de la lumière intestinale. Ceux-ci sont plus marqués dans le jéjunum et disparaissent à la partie distale du grêle.

- La surface des plis forme en plus des villosités.

- Les glandes tubulaires ou cryptes s'étendent de la base de la villosité jusqu'à la musculature.

- Les microvillosités des entérocytes (bordure en brosse) participent également à l'augmentation considérable de la surface réelle.

Ainsi est atteint le chiffre de 200 m², témoignant de l'importance des échanges qui ont lieu au niveau du grêle et du rôle indispensable qu'il joue dans les phénomènes de digestion et d'absorption.

• Fonction de sécrétion

Elle est double, à la fois exocrine et endocrine.

• Fonction immunitaire

Le système immunitaire du tube digestif est remarquablement bien développé au niveau de l'intestin grêle par les éléments lympho-plasmocytaires et histiocytaires du chorion.

Le chorion fonctionne comme une véritable frontière immunitaire en dépendance étroite avec l'épithélium de recouvrement. Les éléments lympho-plasmocytaires sécrètent différentes classes d'immunoglobulines. Les plaques de Peyer représentent le lieu d'origine des cellules souches donnant naissance secondairement à certaines cellules immunologiquement compétentes du chorion (25).

3.2. LÉSIONS DE LA MUQUEUSE INTESTINALE CŒLIAQUE

C'est en 1957 que Margo SHINER découvrit les lésions de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque (68). Elle constata, en effet, une atrophie villositaire chez les enfants souffrant de cette affection. Depuis, la biopsie intestinale reste la règle d'or pour affirmer le diagnostic.

3.2.1. Aspect macroscopique endoscopique

L'endoscopie duodéno-jéjunale est l'examen de première intention lorsque le diagnostic de maladie cœliaque est probable (55).

Dès l'examen macroscopique endoscopique, la muqueuse intestinale présente des anomalies structurales. Sa surface apparaît pâle, plate et lisse, marquée seulement des orifices des cryptes de Lieberkühn et de sillons qui lui donnent un aspect classique "en mosaïque" ou bien cérébriforme en cas d'atrophie villositaire respectivement totale ou subtotale.

En cas de doute, il peut être utile de réaliser une instillation au bleu de méthylène grâce à un cathéter glissé dans le canal opérateur de l'endoscope, ce qui permet de mieux visualiser l'aspect en mosaïque de la muqueuse qui prend mal le colorant, alors que la muqueuse normale fixe le bleu de méthylène (46).

La maladie cœliaque atteint la muqueuse; elle respecte les autres tuniques de la paroi de l'intestin grêle.

D'autre part, les lésions prédominent toujours au niveau du grêle proximal, au niveau du duodénum et du jéjunum, et s'atténuent progressivement vers l'aval, toute l'étendue du grêle étant pathologique chez certains malades, et les lésions restant très localisées chez d'autres (16).

La gravité du syndrome de malabsorption peut être conditionnée par le degré d'extension des lésions vers l'aval, l'iléon terminal n'étant touché que dans les formes très graves.

3.2.2. Analyse histologique

- Dans le texte de l'E.S.P.G.A.N. de 1970, les lésions typiques sont décrites comme "...une absence complète ou presque complète de villosités (appelée atrophie villositaire subtotale)".

- La révision des critères de l'E.S.P.G.A.N. en 1979 ajoutait: "Cependant, il apparaît maintenant certain que, dans un petit nombre de cas, la muqueuse intestinale n'est pas plate mais seulement sévèrement endommagée".

- La seconde révision de 1990 décrit maintenant la lésion initiale comme "une atrophie villositaire hypertrophique, avec une hyperplasie des cryptes et un épithélium de surface anormal" (68).

A l'examen histologique, la lésion caractéristique, mais non spécifique, de la muqueuse intestinale, associe en effet plusieurs éléments.

• Atrophie villositaire

Les villosités - dont la hauteur occupe habituellement les 3/4 de l'épaisseur de la muqueuse - sont ici courtes, trapues, très rudimentaires, ou même complètement absentes.

• Hyperplasie des cryptes

Les cryptes de Lieberkühn sont considérablement allongées; leur profondeur peut atteindre 200 à 300 μm - au lieu de 100 μm normalement - (50).

Les études cinétiques montrent une augmentation de l'ordre de 5 fois de la prolifération des cellules des cryptes, les cryptes devenant le siège de très nombreuses mitoses (49).

Ce phénomène témoignerait d'une réaction compensatrice mais insuffisante pour conserver une architecture villositaire normale (50).

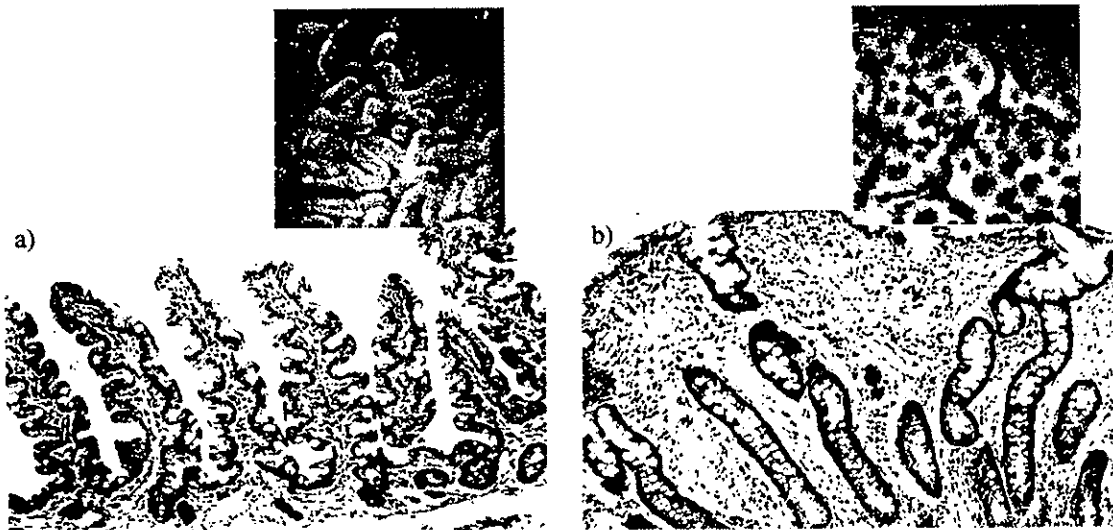


Figure 7 : Lésions typiques de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque (68).

a) Muqueuse normale

b) Atrophie villositaire

• Augmentation de volume et infiltration cellulaire de la lamina propria

- Le volume de la *lamina propria* est plus que doublé.

L'aspect plat de la surface pourrait donc être secondaire à l'augmentation de volume du tissu intervillosaire plutôt qu'à une disparition réelle des villosités, ce qui rendrait impropre le terme d'atrophie villositaire. Quel qu'en soit le mécanisme, la surface totale d'absorption est néanmoins réduite.

- De plus, la cellularité du chorion est considérablement augmentée : la *lamina propria* est en effet massivement infiltrée de plasmocytes essentiellement à Ig A, et de lymphocytes (LPL) surtout CD4⁺ amplificateurs (57).

• Épithélium de surface anormal

- Les entérocytes, normalement cylindriques, apparaissent ici déformés, aplatis, avec un cytoplasme basophile, vacuolisé, en microscopie optique (46).

La microscopie électronique confirme l'importance des lésions entérocytaires. Les microvillosités de l'apex cellulaire apparaissent raccourcies, élargies, irrégulièrement disposées, et la bordure en brosse présente des anomalies.

Des altérations des enzymes de la bordure en brosse, telles que la lactase ou la phosphatase alcaline, ont été mises en évidence. Cependant, toutes les activités retournent à la normale lorsque ces lésions se réparent, de sorte que ces altérations enzymatiques apparaissent comme secondaires aux lésions histologiques.

- L'épithélium est par ailleurs infiltré de très nombreux lymphocytes T, à 80% CD8⁺ suppresseurs cytotoxiques, porteurs en proportion remarquablement élevée (10 à 40% des lymphocytes intra-épithéliaux IEL) du récepteur pour l'antigène $\gamma\delta$ (TCR $\gamma\delta^+$) (57).

Cette augmentation du compte des IEL est caractéristique de la maladie cœliaque.

MARSH a proposé toute une gradation des anomalies structurales, de sévérité croissante en fonction de la charge en gluten :

- 1- l'étape infiltrative, caractérisée par une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux mais une architecture normale;
- 2- l'étape hyperplasique, marquée par l'hyperplasie de la zone des cryptes;
- 3- la lésion destructrice, avec perte de l'architecture des villosités (49).

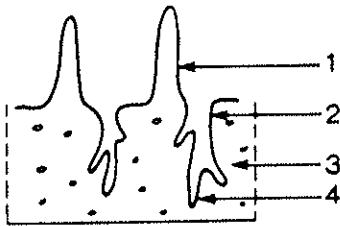


Figure 1 Coupe d'une muqueuse du grêle normale.

1. Villosité normale
2. Epithélium digestif
3. Chorion
4. Glande de Lieberkhün

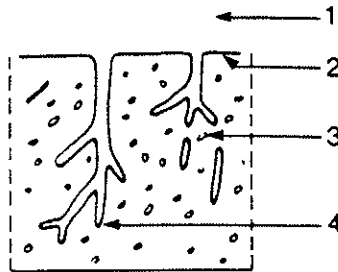


Figure 2 Maladie cœliaque.

1. Disparition des villosités
2. Epithélium dystrophique
3. Infiltration cellulaire du chorion
4. Hypertrophie des glandes de Lieberkhün

Figure 8 : Schéma des modifications structurales de la muqueuse intestinale.

3.2.3. Biopsie intestinale

La biopsie intestinale reste la règle d'or pour le diagnostic de la maladie cœliaque.

Elle permet en effet la mise en évidence des lésions histologiques d'atrophie villositaire très évocatrices, mais non spécifiques, que seules leur guérison sous régime d'exclusion et leur réapparition lors de la réintroduction du gluten, permettent de rattacher, en toute certitude, à la maladie cœliaque.

* *Méthodes*

- Les prélèvements étaient jusqu'ici le plus souvent obtenus par biopsie-aspiration, à l'aide d'une sonde ou d'une capsule (68).

Ce procédé exige en général une sédation profonde chez les jeunes enfants. Le taux de réussite pour l'obtention de tissu par cette méthode est de 80 à 90% (47).

- Depuis l'introduction de l'endoscopie gastrointestinale au début des années 70, la biopsie effectuée par endoscopie a remplacé la méthode par aspiration.

Pourtant, les biopsies par endoscopie réalisées à partir du duodénum distal furent longtemps considérées comme mal adaptées au diagnostic de la maladie cœliaque. D'une part, les échantillons obtenus étaient jugés trop petits. D'autre part, leur interprétation pouvait être influencée par la présence des glandes de Brünner dans la sous-muqueuse duodénale. Enfin, on se demandait si les changements épithéliaux du duodénum étaient représentatifs des changements de la muqueuse jéjunale.

Des études cliniques réalisées aussi bien chez des adultes que chez des enfants ont montré que ces appréhensions n'étaient pas fondées, et que les échantillons prélevés par endoscopie se révélaient souvent supérieurs à ceux obtenus par biopsie-aspiration (47).

La biopsie faite par endoscopie est en outre plus rapide.

** Principe*

La révision des critères de l'E.S.P.G.A.N de 1990 souligne l'importance d'une technique convenable de prélèvement et de manipulation de l'échantillon (68).

La taille de l'échantillon constitue l'une des garanties de bonne interprétation. En conséquence, l'idéal serait d'utiliser un endoscope pourvu d'un canal opérateur le plus large possible. Les échantillons obtenus à l'aide d'un endoscope adapté à l'usage pédiatrique sont de taille plus réduite, mais ils demeurent néanmoins interprétables.

Une coupe réalisée tangentiellement peut être à l'origine d'un mauvais diagnostic. L'orientation correcte de l'échantillon sur du papier filtre permet de s'assurer que les sections sont convenablement effectuées.

Lorsque le diagnostic histologique est difficile, il est recommandé d'avoir recours à l'analyse morphométrique de la muqueuse intestinale qui tient compte des critères suivants :

- la mesure de la hauteur d'un certain nombre de villosités distinctes et la profondeur des cryptes adjacentes, afin de calculer le rapport de la hauteur villositaire sur la profondeur des cryptes (VH / CD : Villus Height / Crypt Depth). Ce rapport peut être faussé par la présence des glandes de Brünner, celles-ci prédominant dans le duodénum proximal; il est donc préférable d'effectuer des biopsies distales.

- la mesure de la hauteur des entérocytes (EH : Enterocyte Height), dans le tiers moyen des villosités.

- le taux de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL).

Cette analyse morphométrique est maintenant souvent utilisée dans les études visant à évaluer la toxicité de certains peptides.

Dans tous les cas, les erreurs d'interprétation semblent évitées par la réalisation simultanée d'au moins trois biopsies au niveau du duodénum distal (58).

L'examen par un expert en histopathologie gastrointestinale est essentiel dans les cas difficiles.

3.2.4. Cas particulier : la maladie cœliaque latente

Il avait été affirmé que les lésions de la muqueuse intestinale étaient constantes dans la maladie cœliaque non traitée, et que la constatation d'une muqueuse normale à la biopsie excluait par conséquent le diagnostic. Il a été prouvé récemment que ceci n'est pas exact (43), et des exceptions à cette règle sont possibles.

Avec un régime contenant du gluten, la muqueuse intestinale peut rester normale pendant des décennies avant de devenir plate. Une muqueuse anormale peut, dans certains cas rares, redevenir normale même avec un régime contenant du gluten.

La constatation d'une muqueuse normale n'exclut donc pas formellement le diagnostic.

Cette situation, dans laquelle la muqueuse est normale, mais où divers indicateurs dans l'histoire du malade sont en faveur du diagnostic, est appelée "maladie cœliaque latente". Les critères fondamentaux du diagnostic ne sont évidemment pas remplis dans ces cas, mais on observe une augmentation du nombre des lymphocytes T $\gamma\delta$ similaire à celle de la maladie cœliaque.

La maladie cœliaque latente, ou la susceptibilité à la maladie cœliaque, pourrait donc être identifiée plutôt par les techniques immunohistochimiques et la détermination de marqueurs génétiques.

4. IMMUNOLOGIE DE LA MALADIE CŒLIAQUE

Il est maintenant généralement admis que la maladie cœliaque est une affection de l'intestin grêle dépendante d'un processus immunologique, au cours duquel se développe une intolérance permanente au gluten de blé et à d'autres céréales.

En effet, les manifestations cliniques de la maladie sont la conséquence de la malabsorption secondaire aux altérations structurales de la muqueuse, elles-mêmes associées à tout un ensemble de troubles immunologiques.

4.1. PREDISPOSITION GENETIQUE A LA MALADIE

Le développement récent des techniques de génétique moléculaire a permis de préciser le rôle des facteurs génétiques dans la physiopathologie de la maladie cœliaque.

4.1.1. Notion de base héréditaire

L'importance des facteurs génétiques dans la survenue de la maladie cœliaque est indiquée par le fait que sa fréquence dans les familles de malades est 10 à 100 fois supérieure à ce qu'elle est dans la population générale (51).

Elle varie en effet, selon les études de familles dans lesquelles la quasi totalité des apparentés de premier degré ont subi une biopsie, entre 1/50 et 1/10 (51).

Une fois sur deux la maladie est alors asymptomatique.

De même, il existe une concordance de 70% chez les jumeaux homozygotes; ce taux élevé corrobore l'idée que la maladie cœliaque est une maladie génétique.

4.1.2. Association avec le complexe CMH / HLA

On sait maintenant que la susceptibilité génétique à la maladie cœliaque est liée au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Ce complexe de gènes est situé sur le bras court du chromosome 6 et couvre environ 4000 Kb (51). Il code pour les molécules de classe I et de classe II:

* La classe I comprend les 3 loci classiques HLA-B, C et A.

* La classe II comprend les loci HLA-DP, DQ et DR.

Leur présence sur les cellules rend ces dernières capables de présenter un antigène aux cellules T. En effet, lors de la réponse immunitaire, les cellules B peuvent être activées directement par un antigène soluble, alors que les cellules T ne reconnaissent l'Ag que lorsqu'il est inséré au sein du CMH; les cellules T reconnaissent donc l'association (44).

* Les molécules de classe I présentent les antigènes aux lymphocytes T cytotoxiques, qui expriment CD8.

* Les molécules de classe II les présentent aux cellules auxiliaires CD4⁺.

• La première association entre la maladie cœliaque et le système HLA fut découverte il y a près de 25 ans, en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis: il s'agissait de l'allèle de classe I **HLA-B8** (STOCKS et al., 1972) (64).

• Des études ultérieures démontrèrent que cette association concernait certes HLA-B8, mais aussi l'allèle de classe II **HLA-DR3**, avec un risque relatif supérieur (KEUNING et al., 1976).

Ceci suggérait déjà que l'association primaire semblait s'établir plutôt avec les allèles de classe II, et que l'augmentation de l'allèle HLA-B8 n'était qu'une association secondaire.

- Des études suivantes menées en Europe du Sud (Espagne et Italie), où la prévalence des haplotypes HLA-B8 et HLA-DR3 est plus faible qu'en Grande-Bretagne, ont révélé une association de la maladie cœliaque avec les allèles HLA-B18, DR3 (mais avec une fréquence moindre) et surtout DR7 (DEMARCHI et al., 1983).

L'allèle HLA-DR7 n'est lié à la maladie cœliaque qu'en présence de HLA-DR5 ou DR3, et de même, aucune association n'est trouvée avec HLA-DR5 en l'absence de DR7.

- Enfin, un allèle commun est retrouvé parmi tous ces groupes ethniques : il s'agit de DQw2 et plus précisément le dimère HLA-DQ DQA1*0501 / DQB1*0201, identifié chez 90 à 100% des sujets atteints (51).

Les associations trouvées initialement sont donc en réalité secondaires et s'expliquent par le déséquilibre de liaison entre ces spécificités et HLA-DQw2. En effet :

- Les haplotypes DR3 possèdent tous le dimère DQA1*0501 DQB1*0201.
- Les haplotypes DR5 possèdent aussi l'allèle DQA1*0501 mais pas DQB1*0201.
- Les haplotypes DR7 sont au contraire dépourvus de l'allèle DQA1*0501, mais possèdent en revanche DQB1*0201.

La combinaison hétérozygote des haplotypes DR5/DR7 contient par conséquent le même hétérodimère que DR3.

Les gènes DQA1*0501 et DQB1*0201 peuvent être localisés en conformation cis (même chromosome) ou en trans (chromosomes différents) chez les malades DR3, en trans seulement chez les hétérozygotes DR5/DR7.

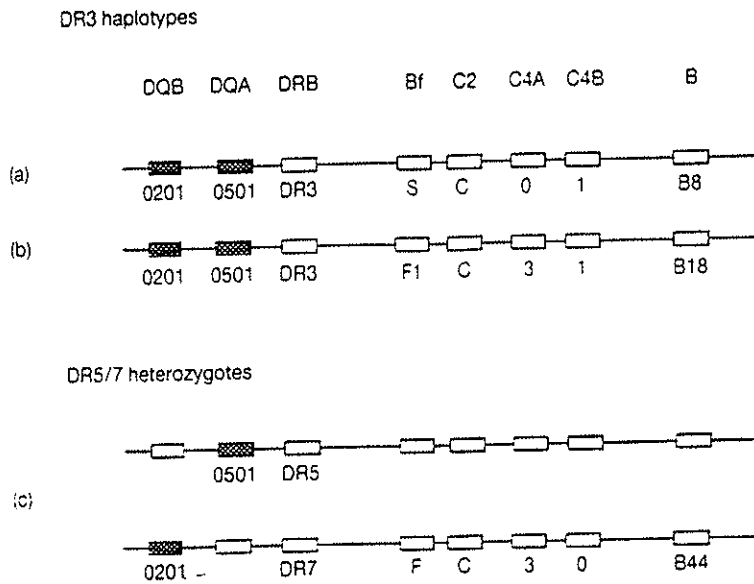


Figure 9 : Haplotypes HLA associés avec la maladie cœliaque (64).

Le point commun entre ces différents haplotypes est la présence des allèles HLA-DQA1*0501 et HLA-DQB1*0201. (a) Haplotype HLA-B8, DR3 trouvé dans les populations du nord de l'Europe (b). Haplotype B18, DR3 des populations du sud de l'Europe. (c) Combinaison hétérozygote des haplotypes HLA-DR5 et DR7 trouvés parmi les populations du sud de l'Europe.

Cependant, il est tout à fait clair que la possession de ces gènes est insuffisante à elle seule pour provoquer des altérations induites par le gluten. La différence des taux de concordance entre les jumeaux monozygotes et entre les germains HLA-identiques laisse penser que d'autres gènes candidats non liés à HLA jouent un rôle dans la pathogénie de la maladie (51).

4.2. IMMUNITÉ CELLULAIRE

L'analyse de l'immunopathologie de la maladie cœliaque a stimulé l'étude des mécanismes immunitaires de la muqueuse de l'intestin grêle en général.

L'intérêt suscité depuis des années par l'immunité cellulaire concerne principalement les

lymphocytes de la muqueuse, d'une part au niveau de l'épithélium, et d'autre part dans le compartiment de la *lamina propria*.

4.2.1. Lymphocytes Intra-Epithéiaux (IEL)

- *Dans l'épithélium intestinal normal*, des lymphocytes sont trouvés en règle à la base des cellules, avec une densité de 20-40 pour 100 cellules épithéliales (49). Ils sont séparés du contenu luminal par les jonctions serrées, et leur très grand nombre (se souvenir à cet égard de l'étendue de la surface intestinale) reflète probablement le degré de la stimulation antigénique luminale.

Les IEL expriment des marqueurs de surface différents de ceux des cellules T circulantes ou de la *lamina propria*, puisque 90% des IEL expriment CD8⁺, et moins de 10% expriment CD4⁺ (65).

Environ 90% des IEL sont porteurs de la forme classique $\alpha\beta$ du récepteur à l'antigène TCR, alors que seulement une minorité de 1 à 10% exprime le type $\gamma\delta$.

- *Dans la maladie cœliaque*, le nombre des lymphocytes intra-épithéiaux est accru (supérieur à 40/100 cellules épithéliales); leur taille est souvent plus grande, et ils sont situés plus près de la lumière.

La caractéristique la plus frappante est l'augmentation des IEL porteurs du récepteur TCR $\gamma\delta$, la majorité d'entre eux devenant CD4⁻ CD8⁻ (65).

Cependant, l'augmentation des IEL n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut être observée dans d'autres entéropathies.

Des nombres accrus d'IEL sont également rencontrés chez les apparentés de premier degré de malades, ou chez les individus qui seraient génétiquement prédisposés à la maladie cœliaque.

Ils peuvent aussi persister dans les formes latentes de la maladie, ou malgré l'exclusion du gluten chez les patients traités et présentant une muqueuse morphologiquement normale ou quasi normale.

Fonction des IEL

Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'existe aucune donnée concernant l'activité fonctionnelle des IEL dans la muqueuse cœliaque. Une activité cytotoxique -indirecte- serait probable du fait de la sécrétion par les IEL de cytokines et notamment d'Interféron γ (IFN γ) et du Facteur de Nécrose Tumoral (TNF), qui pourraient contribuer aux altérations de la muqueuse intestinale.

4.2.2. Lymphocytes de la Lamina Propria (LPL)

La lamina propria est infiltrée par diverses cellules inflammatoires.

La densité des lymphocytes T n'est pas augmentée, mais leur nombre absolu l'est, en raison du doublement du volume de la *lamina propria*.

Ce sont ici les cellules CD4⁺ qui prédominent, et elles portent presque exclusivement le TCR $\alpha\beta$ (65).

Fonction des LPL

Les LPL répondent à la stimulation antigénique en sécrétant des cytokines qui pourraient être un facteur important dans l'étiologie des lésions de la muqueuse (65).

L'étude de modèles expérimentaux a en effet permis le contrôle étroit des mécanismes immunologiques survenant dans la maladie cœliaque. Le modèle d'intestin grêle fœtal et la culture in-vitro de tissu jéjunal biopsié en présence de gluten, ont montré que l'activation des LPL CD4⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ induit la sécrétion de cytokines inflammatoires à l'origine d'altérations de la muqueuse similaires à celles de la maladie cœliaque.

Par ailleurs, récemment, LUNDIN et al (1993) ont isolé des cellules T activées et ont réalisé des clones cellulaires T après culture de tissu issu d'une biopsie cœliaque en présence de gluten. Ces cellules étaient capables de reconnaître des peptides dérivés de la gliadine seulement s'ils étaient présentés par des cellules exprimant l'hétérodimère HLA-DQ A1*0501 B1*0201.

En conclusion, la maladie cœliaque implique la prolifération lymphocytaire T du compartiment épithélial et l'activation des lymphocytes T de la *lamina propria*. Le scénario le plus probable conduisant aux lésions de la muqueuse cœliaque serait le suivant : les peptides antigéniques du gluten sont présentés aux cellules T auxiliaires CD4⁺, probablement du sous-type Th1, qui ne prolifèrent pas mais répondent par la sécrétion de cytokines proinflammatoires IL2, TNF α et Interféron γ .

4.3. IMMUNITE HUMORALE

Au niveau humoral, la réponse immune à la gliadine est exacerbée comme en témoigne la présence de très nombreux plasmocytes à IgA, IgG et IgM, et les titres élevés d'anticorps IgA et IgG antigliadine, antiréticuline et antiendomysium.

4.3.1. Formation des anticorps

La formation des anticorps exige au préalable un phénomène de "processing" : l'antigène doit être phagocyté et fragmenté en peptides antigéniques par des cellules appelées Cellules Présentatrices d'Antigènes (APC) qui peuvent être des cellules B, des macrophages, des cellules dendritiques ou encore des cellules de l'épithélium intestinal (41).

Ces APC ont pour fonction - comme leur nom l'indique - de présenter ensuite l'antigène transformé aux cellules T auxiliaires CD4⁺ par l'intermédiaire des produits du CMH (les molécules HLA de classe II). C'est en effet le complexe (Ag-HLA classe II-APC) qui est reconnu par le récepteur cellulaire TCR des cellules T.

Cette activation des cellules T représente un signal pour les cellules B qui deviennent alors des cellules productrices d'anticorps.

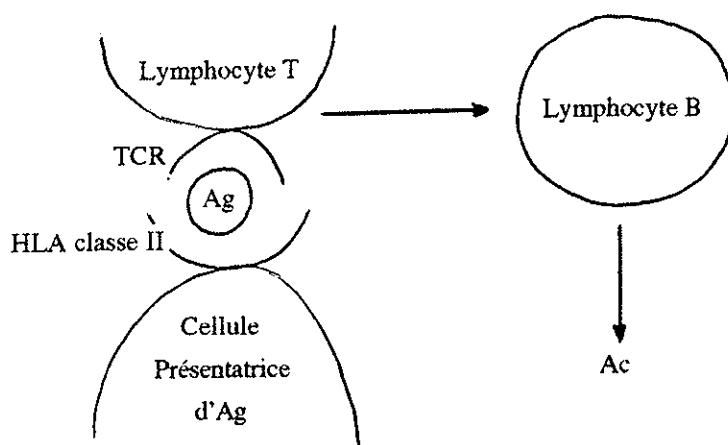


Figure 10 : Processus de formation des anticorps (41).

Les réactions immunes qui accompagnent la maladie cœliaque sont bien connues depuis les années 60, et plusieurs tests sérologiques ont été utilisés dans un but diagnostique.

Les résultats ont été cependant décevants jusqu'à ce que le développement de nouveaux tests ne vienne modifier complètement la situation. On dispose en effet aujourd'hui de tests ayant une sensibilité et une spécificité élevées, simples pour le malade (une prise de sang), bon marché et disponibles commercialement.

4.3.2. Anticorps antigliadine (AGA)

Les premiers anticorps à avoir été détectés et évalués sont les anticorps antigliadine (AGA), liés aux IgG et aux IgA.

Il s'agit du test sérologique le plus largement utilisé aujourd'hui. Le dosage est effectué le plus souvent par méthode ELISA.

Cependant, les auteurs ne sont pas tous d'accord sur sa fiabilité qui dépend de l'âge et du degré d'activité de la maladie (51).

- Les résultats sont en effet excellents chez les jeunes enfants en pleine évolution:

- * La mesure des anticorps antigliadine de type IgA -IgA AGA- a une sensibilité qui approche 100% (excepté chez les malades ayant un déficit en IgA), et une très haute spécificité.

- * La recherche des anticorps de type IgG -IgG AGA- est aussi très sensible, mais sa spécificité est plus faible.

La détection des IgG AGA serait donc plus sensible, et celle des IgA AGA plus spécifique. Les deux devraient donc être utilisés conjointement : la combinaison des IgG et des IgA AGA donne un niveau de sensibilité de 96 à 100% et une spécificité de 96 à 97% (47).

- Chez les enfants plus âgés et les adultes, particulièrement quand la maladie est cliniquement silencieuse, les résultats sont moins fiables.

Les AGA sont gluten-dose dépendants (47); néanmoins, chez les malades qui ingèrent du gluten depuis des années, l'augmentation initiale des AGA décline progressivement pour finalement devenir négative en dépit d'une muqueuse pathologique (41).

Récemment, PETERSSON et al. (1993) ont également montré que la présence ou le développement des anticorps antigliadine étaient indépendants du génotype HLA.

Les AGA peuvent également être trouvés dans d'autres pathologies gastrointestinales, d'autres désordres immunitaires et même chez des individus sains (41).

Dans tous les cas, le rôle joué par les AGA dans la pathogénie de la maladie cœliaque n'est pas encore élucidé.

4.3.3. Autoanticorps tissulaires : Antiréticuline (ARA), Antiendomysium (EMA) et Antijéjunum (JAB)

a- Anticorps antiréticuline (ARA)

Un nouveau test sérologique détectant des anticorps dirigés contre la réticuline dans la maladie cœliaque non traitée fut introduit en 1971.

Ces anticorps furent détectés par une méthode d'immunofluorescence indirecte faisant appel aux rein, foie et estomac de rat comme antigène.

C'est le dosage de la réticuline de type R1 qui s'est avéré très sensible et spécifique de la maladie cœliaque.

* Les anticorps antiréticuline de type IgG -IgG ARA- ont une sensibilité faible d'environ 50%, et leur spécificité est plus que douteuse.

* Les anticorps antiréticuline de type IgA -IgA ARA- sont beaucoup plus utiles.

Les résultats de l'utilisation de ce test par différents centres ont été toutefois à l'origine d'une grande confusion, probablement en raison de différences de réalisation technique (68).

Une étude récente de 1994 attribue aux IgA ARA une sensibilité de 97% et une spécificité de 98% (47).

Ce test participe également au diagnostic des maladies cœliaques cliniquement silencieuses, et permet le dépistage des patients à risque.

Là encore, il convient cependant de tenir compte d'un éventuel déficit en IgA qui viendrait fausser les résultats du dosage des ARA IgA.

b- Anticorps antiendomysium (EMA)

Le sérum des patients cœliaques ne réagit pas seulement avec les tissus de rongeurs mais aussi avec des tissus humains ou d'autres primates. CHORZELSKI et al. (1983, 1984) ont eu l'idée de tester les anticorps antiréticuline sur l'œsophage de singe. Ils les nommèrent alors anticorps antiendomysium (EMA), l'endomysium désignant un muscle lisse de l'œsophage de singe (41).

Les EMA sont donc des anticorps de classe IgA dirigés contre les fibres de réticuline entourant l'endomysium.

Le dosage de ces EMA a d'ailleurs gagné une certaine popularité depuis quelques années du fait, d'une part, de sa grande simplicité de réalisation, et, d'autre part, de sa sensibilité et de sa spécificité de 97% et 98% respectivement.

Finalement, si l'on ne devait considérer qu'un seul test sérologique, ce serait celui des anticorps antiendomysium. Pourtant, l'utilisation de ce test présente des limites :

- Les EMA étant des anticorps de type IgA, ils ne peuvent être positifs chez les patients cœliaques atteints d'un déficit en IgA. Or, la maladie cœliaque est dix fois plus fréquente chez les sujets atteints de déficit en IgA que dans la population générale.

- Le deuxième problème est la sensibilité âge-dépendante du dosage: de 97% chez un enfant âgé de plus de 2 ans, elle chute à 80% chez un nourrisson de moins de 2 ans (47).

- Enfin, la pratique de ce test dans les programmes de dépistage est limitée par son prix élevé (8); l'utilisation de cordon ombilical humain au lieu d'œsophage de singe comme substrat serait moins coûteuse (9).

c- Anticorps anti-jéjunum (JAB)

Récemment, KARPATI et al. (1990) ont testé les anticorps antiréticuline sur du tissu jéjunal, mettant ainsi au point la détermination d'anticorps anti-jéjunum (JAB) (41).

On attend actuellement des études plus approfondies les concernant; ils semblent pour l'instant identiques aux EMA (47).

En définitive, les meilleurs résultats semblent être obtenus en combinant les mesures de marqueurs sérologiques : lors d'une étude récente, la sensibilité et la spécificité obtenues en associant les anticorps antigliadine de type IgA et de type IgG et les anticorps antiendomysium s'élevaient respectivement à 99,3% et 99,6% (47).

Ainsi, se trouvent ouvertes de nouvelles perspectives pour le diagnostic et/ou le dépistage de la maladie cœliaque, la biopsie jéjunale restant cependant indispensable au diagnostic final.

Remarque : Hypothèse d'autoimmunité (41)

Les anticorps antiréticuline et antiendomysium ne sont pas primitivement dirigés contre les structures tissulaires du rat ou du singe, mais sont dirigés contre les protéines de la matrice du tissu conjonctif, et peuvent donc être considérés comme des autoanticorps (49).

L'hypothèse auto-immune dans la pathogénie de la maladie cœliaque est fondée sur l'identification de propres peptides de l'organisme déclenchant la production des ARA et des

EMA (41).

Tous les éléments nécessaires à l'autoimmunité seraient présents:

- le facteur déclencheur (la gliadine)
- la susceptibilité génétique (les gènes de classe II du CMH DQA/DQB)
- et les autoantigènes (les protéines de la matrice des fibroblastes).

(MARTTINEN et MAKI, 1993).

Ainsi, les anticorps se lieraient aux autoantigènes, entraînant un arrêt brutal des fonctions physiologiques des fibroblastes et de leur production, qui serait à l'origine de l'atrophie villositaire. L'activation des populations de cellules T serait également responsable de l'hyperplasie des cryptes.

La maladie serait autoentretenu si le déclencheur spécifique, la gliadine, n'est pas exclu de l'alimentation.

En conclusion, l'implication du système immunitaire dans l'amplification et la perpétuation des anomalies de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque est certaine. Le rôle des anticorps dans la pathogénie demeure cependant inconnu. Certains auteurs suggèrent l'hypothèse d'un mécanisme autoimmun déclenché par le gluten (41).

4.4. ASSOCIATION AVEC D'AUTRES MALADIES

L'association d'un grand nombre d'affections avec la maladie cœliaque a été rapportée.

Dans la plupart des cas, il s'agit d'affections qui ont en commun avec elle leur haplotype HLA ou à l'origine desquelles existe ou est suspectée une anomalie immunitaire (50).

La majorité de ces associations ont été décrites chez l'adulte. Elles existent cependant chez l'enfant, leur rareté explique que peu d'études leur aient été consacrées.

• La dermatite herpétiforme

Parmi ces affections, la dermatite herpétiforme est en quelque sorte une variante de la maladie cœliaque.

Il s'agit d'une dermatose bulleuse, très prurigineuse, caractérisée par des dépôts granulaires d'IgA dans le derme, et liée aux mêmes haplotypes HLA.

Les 2/3 des patients présentent des lésions histologiques de la muqueuse intestinale identiques à celles de la maladie cœliaque, classiquement en plages. Le 1/3 restant présente une augmentation de l'infiltration lymphocytaire de l'épithélium, témoignant également d'une sensibilité au gluten (26).

La dermatite herpétiforme peut être découverte au cours de l'évolution de la maladie cœliaque, devant l'apparition de lésions souvent peu évocatrices mais prurigineuses, ou à l'inverse des lésions intestinales peuvent être découvertes à l'examen systématique d'un malade atteint de dermatite herpétiforme. Les signes digestifs sont alors au deuxième plan ou inexistant.

Le régime sans gluten permet en général de diminuer les doses de médicaments nécessaires à faire disparaître les lésions cutanées; parfois il suffit à lui seul (50).

• Le déficit isolé en IgA

Il est également fortement associé à la maladie cœliaque; la prévalence de la maladie cœliaque est en effet 10 fois plus élevée chez les sujets atteints de carence en IgA que dans la population générale.

• **Le diabète insulino-dépendant**

Certaines endocrinopathies liées à HLA et dans lesquelles est impliqué un mécanisme d'autoimmunité sont également liées à la maladie cœliaque. La plus remarquable est le diabète insulino-dépendant: environ 2 à 4% des malades souffrant de diabète de type I développent aussi une maladie cœliaque (68).

• **Diverses autres affections** ont été associées à la maladie cœliaque

Maladies immunologiques	
Diabète sucré	Hépatite chronique
Thyroïdite et hyperthyroïdie	Arthrite chronique juvénile
Maladie d'Addison	Syndrome de Sjögren
Fibrose interstitielle chronique	Maladies inflammatoires du tube digestif
Purpura thrombocytopénique	Néphropathie à IgA
Anémie hémolytique auto-immune	Entéropathie induite par le lait de vache
Cirrhose biliaire	
Troubles neurologiques et psychiatriques	
Encéphalopathie progressive	Leucoencéphalopathie
Syndromes cérébraux	Epilepsie avec calcifications cérébelleuses
Démence avec atrophie cérébrale	
Autisme	
Autres associations	
Mucoviscidose	Maladie de Hartnup
Trisomie 21	Maladies malignes
Cystinurie	

Figure 11 : Les associations les plus fréquentes avec la maladie cœliaque (68).

Ces associations avec d'autres affections peuvent être un indice de maladie cœliaque muette ou asymptomatique qui sera alors dépistée à l'aide de différents test sérologiques.

5. MALADIE CŒLIAQUE ET MALIGNITE

L'incidence des affections malignes, en particulier du tractus digestif, est considérablement augmentée chez l'adulte présentant une maladie cœliaque.

Il est cependant difficile d'apprécier ce risque de complication.

De nombreuses observations de lymphomes avec stéatorrhée ont été publiées depuis longtemps dans la littérature, mais la malabsorption était toujours attribuée à la tumeur. C'est en 1962 que GOUGH et coll. ont émis l'hypothèse selon laquelle le lymphome serait en fait une complication de la maladie cœliaque. L'hypothèse fut renforcée par la publication quelques années plus tard d'autres observations (34).

Ultérieurement, d'autres types de tumeurs ont été trouvés en association avec la maladie cœliaque. HARRIS et coll. avaient noté une augmentation de la fréquence des cancers gastrointestinaux en général, et du cancer œsophagien en particulier. Le carcinome de l'intestin grêle a été rapporté pour la première fois en 1958 et est maintenant considéré comme la cause la plus fréquente de dégénérescence maligne après le lymphome (62).

Malheureusement, le lymphome est difficile à diagnostiquer à un stade précoce où il est encore curable, de telle sorte que l'on se pose la question de savoir si cette complication peut ou non être prévenue.

Au cours de ces dernières années, des observations importantes ont été faites sur les caractéristiques des lymphomes compliquant la maladie cœliaque, mais il subsiste de nombreuses interrogations. L'intolérance au gluten est-elle associée à une forme particulière de

lymphome? Quelle est la relation entre l'atrophie de la muqueuse intestinale et le lymphome? Est-ce que l'inflammation chronique de l'intestin favorise l'apparition du lymphome? Comment les malades doivent-ils être traités et quelle est la durée du régime sans gluten?

Toutes ces questions restent des sujets de préoccupation permanente pour les gastroentérologues et les pédiatres.

	Observé	Attendu	Observé / Attendu
Tous sites de cancers confondus	31	15,48	2
Bouche et pharynx	3	0,31	9,7
Œsophage	3	0,24	12,3
Lymphome non-Hodgkinien	9	0,21	42,7
Tractus gastro-intestinal	3	3,07	1
Reste	13	11,65	1,1

Figure 12 : Morbidité maligne chez 210 patients atteints de maladie cœliaque (34).

5.1. LE LYMPHOME

Il est difficile d'évaluer avec exactitude la fréquence des lymphomes malins dans la maladie cœliaque. D'une part, l'incidence de la maladie cœliaque dans la population générale n'est pas exactement connue. D'autre part, les lymphomes peuvent ne pas être diagnostiqués, à moins que des autopsies ne soient faites systématiquement.

D'après une étude récente réalisée sur 15 ans par HOLMES, le risque relatif de développer un lymphome chez un malade cœliaque est d'environ 40 par rapport à la population générale (46) (33).

5.1.1. Clinique

Les maladies cœliaques compliquées d'un lymphome peuvent se présenter de deux manières :

- Dans certains cas, il s'agit de patients dont la maladie cœliaque est indiscutable et qui ont bien répondu à la suppression du gluten de leur régime, mais dont l'état s'est détérioré en raison du développement du processus malin. Il y a alors un intervalle libre, parfois de plusieurs années entre les deux diagnostics.

- Dans d'autres cas, la maladie cœliaque et le lymphome sont reconnus simultanément, ou presque, ce qui fut à l'origine d'une controverse vive sur la question de savoir si ces malades avaient ou non une maladie cœliaque. En fait, tout suggère que la majorité, sinon la totalité, de ces patients dont la muqueuse intestinale est plate, a une maladie cœliaque compliquée de lymphome (33).

Le diagnostic de lymphome compliquant une maladie cœliaque peut être difficile et différé par le caractère souvent non spécifique des manifestations cliniques, peu différentes en fait de celles d'une maladie cœliaque lors de son diagnostic initial, ou de celles des malades qui ne suivent pas strictement un régime sans gluten.

Cependant, la perte de poids, la sévérité de la faiblesse musculaire, l'existence d'adénopathies et de fièvre sont autant de symptômes qui devraient conduire au diagnostic de lymphome, vu leur côté inhabituel dans la maladie cœliaque non compliquée (14).

Quoique le lymphome puisse se manifester de façon aiguë chez certains malades, il est insidieux chez la majorité d'entre eux.

En outre, la tumeur est habituellement déjà disséminée lors du diagnostic et le pronostic est en conséquence très mauvais.

D'une manière générale, les malades dont l'affection cœliaque a été diagnostiquée après l'âge de 50 ans doivent faire l'objet d'une observation attentive puisque, dans les 4 ans qui suivent le diagnostic, un sur dix est susceptible de développer un lymphome (33).

5.1.2. Diagnostic

Il est difficile de diagnostiquer un lymphome compliquant une maladie cœliaque à un stade précoce où il est encore curable.

- Des efforts ont été faits pour détecter des modifications subtiles de la muqueuse intestinale des patients souffrant de maladie cœliaque non compliquée qui pourraient différer de celles observées chez ceux ayant un lymphome déclaré ou qui seraient en train d'en développer un.

Les biopsies des patients qui développaient un lymphome ont révélé une diminution des plasmocytes et une augmentation des lymphocytes dans la *lamina propria*, en conjonction avec des taux plus faibles de lymphocytes dans l'épithélium. Une hypoplasie des cryptes a aussi fait l'objet de discussions (33). Cependant, quel que soit l'intérêt de ces observations, il est peu probable qu'elles puissent être de la moindre aide dans les cas individuels.

- Un examen radiologique du grêle doit toujours être fait si un lymphome est soupçonné. La présence de rétrécissements multiples et irréguliers de la lumière est caractéristique d'une atteinte du grêle, mais ces lésions peuvent parfois ne pas être révélées par l'examen aux rayons X.

- La biopsie endoscopique de la muqueuse du grêle, réalisée lors du diagnostic de la maladie cœliaque, permet également la détection de tumeurs.

- Enfin, une laparotomie peut être nécessaire lorsqu'un doute persiste sur un risque de dégénérescence maligne. Une lésion localisée peut alors être réséquée mais, en général, les lésions sont déjà étendues et les perspectives très sombres (14).

5.1.3. Anatomie-pathologie

La majorité des tumeurs est localisée au jéjunum mais elles peuvent aussi être trouvées dans l'iléon et parfois au niveau de l'estomac ou du colon. La tumeur primaire peut se trouver quelquefois dans un site extra-intestinal.

Il arrive même que le lymphome ne soit pas visible à l'examen post-mortem, mais que l'examen histologique attentif révèle des foyers microscopiques.

Avec les progrès dans les techniques d'identification des cellules, on sait maintenant que les lymphomes dérivent des lymphocytes T.

Plus récemment, l'attention s'est portée sur les lymphocytes intra-épithéliaux (IEL). En effet, un anticorps monoclonal, HML-1, développé contre les IEL, colore aussi les cellules des lymphomes T qui compliquent la maladie cœliaque.

Il est donc possible que les lymphomes T associés à une entéropathie dérivent des IEL, et qu'un petit lymphome originaire de ces cellules soit une étape intermédiaire dans le développement d'une grande tumeur. Il est trop tôt néanmoins pour extrapoler ces observations au lymphome de la maladie cœliaque (33).

5.2. CARCINOME DE L'INTESTIN GRELE

La dégénérescence maligne de la maladie cœliaque ne se résume pas au lymphome puisque la fréquence des carcinomes est également accrue dans la maladie cœliaque, en particulier ceux de l'intestin grêle, mais aussi de la bouche, du pharynx et de l'œsophage.

Comme dans le cas des lymphomes, le développement d'un carcinome peut aggraver ou faire apparaître les symptômes de la maladie cœliaque.

Le cancer du grêle en particulier est, après le lymphome, la seconde cause de malignité dans la maladie cœliaque.

5.2.1. Clinique

L'anémie est le mode de présentation le plus habituel, souvent associée à des hémorragies gastrointestinales occultes ou manifestes.

Une perte de poids, des douleurs abdominales et une occlusion intestinale sont aussi des modes de révélation fréquents.

5.2.2. Diagnostic

Un cancer du grêle peut saigner; il est donc important de rechercher le sang dans les selles de ces patients dès que l'on soupçonne cette éventualité.

Si la tumeur est haut située, elle peut être visible à l'endoscopie. Pour les lésions plus bas situées, l'examen radiologique peut être utile s'il met en évidence la lésion ou des signes d'occlusion.

Une survie à long terme est possible si le diagnostic est fait avant que la tumeur ne se métastase (49).

5.3. ETIOLOGIE DE LA DEGENERESCENCE MALIGNE DANS LA MALADIE CŒLIAQUE

Les raisons pour lesquelles une dégénérescence maligne survient chez certains patients cœliaques restent encore obscures.

- Dans la maladie cœliaque, les lésions muqueuses comportent des signes de prémalignité, tels que notamment une augmentation de l'activité mitotique des cryptes, une irrégularité et une basophilie accrue de l'épiderme de surface. S'y ajoute une hyperplasie des cellules lymphoïdes, accroissant encore les risques de développement de tumeurs.

Ces *facteurs locaux* pourraient expliquer le siège privilégié des tumeurs à la hauteur du grêle, aussi bien pour les lymphomes que pour les adénocarcinomes (62).

- Cependant, puisque les cancers compliquant la maladie cœliaque peuvent avoir d'autres localisations que l'intestin, des *mécanismes plus généraux* doivent être considérés.

- Les carcinogènes peuvent pénétrer la muqueuse anormalement perméable dans la maladie cœliaque non traitée, qui peut être en outre déficiente en enzymes de détoxification des carcinogènes.

- Les composants du système HLA des malades diffèrent de ceux des contrôles, ce qui pourrait avoir un rapport avec la fréquence plus grande des dégénérescences.

De nombreuses anomalies du système immunologique de la maladie cœliaque non traitée pourraient donc prédisposer à la formation de tumeurs malignes.

- Enfin, l'étiologie virale des cancers mérite d'être envisagée. En effet, les virus impliqués dans des leucémies ou des lymphomes T sont connus pour favoriser une dégénérescence maligne, et les anomalies immunologiques de la maladie cœliaque pourraient favoriser la réplication de virus oncogènes (33).

5.4. CAS PARTICULIERS

* Apparentés de patients cœliaques

La maladie cœliaque étant familiale, la possibilité existe donc que les membres de la famille dont le diagnostic de maladie cœliaque n'a pas été porté, aient un risque accru de lymphome ou d'autres tumeurs.

La seule enquête à ce sujet a révélé une augmentation statistiquement significative des morts par dégénérescence maligne (60). Néanmoins, les études de ce type sont difficiles à mener, et leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

Les sujets d'une famille susceptibles d'être atteints devraient donc être recherchés afin d'être suivis régulièrement.

* Dermatite herpétiforme

Cette affection cutanée se présente comme une variante de la maladie cœliaque. Un risque accru de dégénérescence maligne est donc attendu et a en fait été observé (26). Dans une série, le risque relatif de développement d'un lymphome était en effet de 100 (33).

Il y a eu jusqu'ici une certaine réticence des médecins à aborder ouvertement avec les malades la question de la dégénérescence maligne possible de la maladie cœliaque. Il est clair qu'aujourd'hui les malades sont de plus en plus informés et que les associations n'hésitent plus, en général, à faire le point sur la maladie cœliaque et le cancer.

La recherche est actuellement à la mise au point de marqueurs biologiques tumoraux fiables permettant de surveiller régulièrement ces patients.

DEUXIEME PARTIE

LA TOXICITE DU GLUTEN

Alors que la maladie cœliaque fut décrite pour la première fois il y a plus d'un siècle (S. Gee, 1888), ce n'est qu'en 1950 que Dicke, Weijers et Van de Kamer identifièrent les effets délétères du gluten de blé sur la muqueuse intestinale des patients atteints de maladie cœliaque. Cette découverte fut un élément décisif dans la compréhension de la pathogénie de la maladie cœliaque (70).

Les investigations poursuivies les années suivantes révélèrent que c'est plus spécifiquement la fraction du gluten soluble dans l'alcool - la gliadine -, qui est responsable de l'effet toxique, et que cette toxicité subsiste après hydrolyse pepsique, trypsique et pancréatique du gluten.

D'autres céréales que le blé ont fait la preuve de leur toxicité chez les patients prédisposés: c'est le cas du seigle, de l'orge et probablement de l'avoine (dont la toxicité est actuellement discutée), chacune présentant des fractions similaires à la gliadine du blé.

Au cours des années 1960-70, la compréhension de la toxicité du gluten ne progressa que très peu, les raisons principales étant, d'une part l'extrême complexité des protéines du gluten et le manque de méthodes de séparation et d'analyse structurale efficaces, et, d'autre part, le manque de sensibilité et de spécificité des systèmes *in vivo* et *in vitro* utilisés afin de tester la toxicité.

La situation a changé quand de nouveaux systèmes de séparation et d'analyse très performants ont été introduits dans la chimie des protéines des céréales, et quand des méthodes de biologie moléculaire ont été utilisées pour déterminer les séquences d'acides aminés. De plus, des méthodes *in vivo* et *in vitro* ont également été développées afin d'évaluer le facteur toxique, ces systèmes étant sensibles à de faibles taux de protéines et de peptides.

Ainsi, de réels progrès ont été réalisés ces dernières années, concernant la structure des protéines du gluten, mais aussi la relation entre la structure chimique et la toxicité cœliaque (28).

1. LES GRAINS DE CEREALES

1.1. GENERALITES

Les céréales sont cultivées par l'homme depuis environ 10 000 ans. Leur culture a débuté probablement dans la partie sud-ouest de l'Asie, des côtes de la Méditerranée aux plaines du Tigre et de l'Euphrate, et l'on retrouve dans cette région des ancêtres sauvages de notre blé.

Le blé, le seigle et l'orge (les Triticeae) appartiennent à l'une des familles de graminées: les Festucoideae. L'avoine et le riz sont deux autres membres de la même famille. Le maïs, le sorgho et le millet font partie d'une autre famille de graminées: les Panicoideae (50), (31).

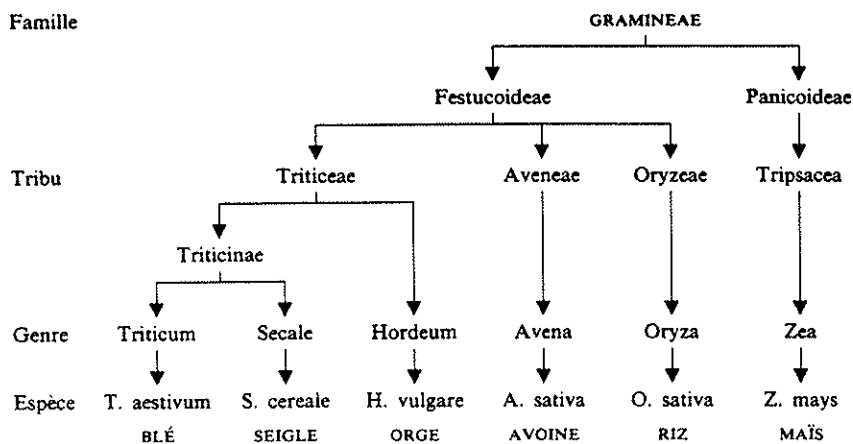


Figure 13 : Taxonomie des principales céréales (d'après Kasarda et coll) (50).

Le blé est la plante la plus cultivée du monde. La production mondiale des grains de blé s'élevait en 1990 à environ 600 millions de tonnes (23), plaçant ainsi cette céréale au premier rang, avant le riz et le maïs.

Le blé et les produits qui en sont dérivés ont donc un impact considérable sur la nutrition humaine. Le nombre de variétés cultivées est d'environ 20 000. Elles diffèrent toutes dans leurs applications technologiques éventuelles, leur rendement, leur résistance à la maladie et au climat, mais aussi dans leur composition et leur teneur protéique.

1.2. COMPOSITION DU GRAIN DE BLE

1.2.1. L'amidon

Les graines céréalières sont essentiellement amylicées. La farine de blé naturelle, à 12-13% d'eau, est constituée d'environ 75 % d'amidon (2).

C'est pour le grain un élément de réserve; il est réparti dans l'albumen en granules indépendants, dont le diamètre et la forme varient avec l'espèce.

L'amidon de blé a trouvé de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire mais aussi non-alimentaire.

1.2.2. Les protéines

Les grains de céréales contiennent, à côté de l'amidon, des protides qui sont essentiellement représentés par des protéines. Leur teneur est relativement faible puisqu'elle varie de 8 à 18% de la matière sèche, avec une valeur courante voisine de 14% en France (30).

Les protéines des différentes espèces ont en commun un certain nombre de caractéristiques physiques.

Elles sont classées, selon OSBORNE (1907), d'après leur solubilité, en quatre grands groupes :

- les albumines
- les globulines
- les prolamines (appelées gliadine chez le blé)
- les gluténines.

Les albumines, solubles dans l'eau, et les globulines, solubles dans les solutions salines, correspondent dans l'ensemble aux protéines biologiquement fonctionnelles; elles représentent environ 20% des protéines totales du grain.

Les prolamines, solubles dans les mélanges eau-alcool, et les gluténines insolubles, ont des caractéristiques communes:

- * leur composition en acides aminés, très riche en glutamine et en proline, mais pauvre en acides aminés basiques,

- * et l'absence de fonction biologique connue autre que celle de réserve d'azote, de carbone et de soufre pour le développement de la jeune plantule au moment de la germination.

Il s'agit en effet de protéines dites de réserve. Elles sont localisées dans l'albumen amylicé et représentent 75 à 95% des protéines totales du grain (10).

2. LES PROTEINES DU GLUTEN DE BLE

2.1. CARACTERISTIQUES DU GLUTEN

Le gluten est extrait de la pâte de farine de blé par lixiviation sous un filet d'eau, de façon à en éliminer son constituant principal, l'amidon.

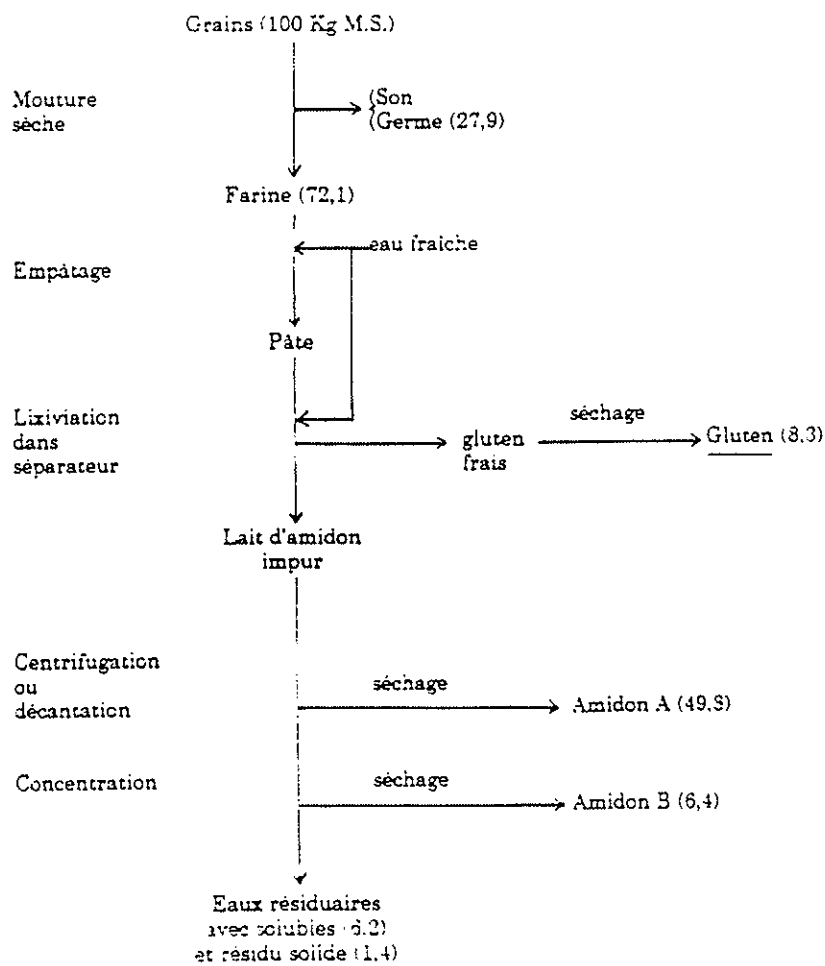


Figure 14 : Séparation du gluten et de l'amidon (procédé Martin).

Le gluten est une masse grise, viscoélastique.

Après séchage à basse température pour éviter sa dénaturation, le produit sec est stable (mis à part un rancissement possible des lipides) et est utilisé dans l'industrie de la panification pour améliorer la qualité du pain (31). En effet, les propriétés physiques du gluten - cohésion et viscoélasticité - sont d'un intérêt particulier car elles sont responsables du caractère unique du blé dans la fabrication du pain (71).

La matière sèche du gluten est composée de :

- 75 à 80% de protéines
- 5 à 10% de lipides
- et 8 à 10% d'amidon résiduel dont la teneur varie avec les

conditions de lavage.

Les divers constituants sont liés entre eux pour donner un réseau très serré et tenace, mais possédant aussi une grande élasticité (30).

Cette teneur considérable en protéines a permis au gluten de trouver sa voie, comme l'amidon, dans l'industrie alimentaire et non-alimentaire.

Il est ainsi utilisé comme source de protéines bon marché et technologiquement acceptables, notamment dans les soupes, les préparations pour gâteaux, les stabilisants, les colles, les chewing-gums, et, partiellement hydrolysé, dans les stabilisateurs de mousse et dans de nombreuses autres applications (31).

Les constituants protéiques majeurs du gluten de blé sont les gliadines et les gluténines, à parts à peu près égales. De très faibles proportions d'albumines et de globulines sont également présentes.

* Gliadines et gluténines

Ces protéines ont une composition en acides aminés très particulière, caractérisée par une teneur élevée en glutamine (approximativement 35%), en proline (15%), mais pauvre en acides aminés basiques (71).

Elles peuvent être distinguées par leur différence de solubilité : les gliadines sont solubles dans les solutions alcooliques (éthanol à 65%), les gluténines y sont insolubles, mais peuvent devenir solubles après réduction des ponts disulfures.

Les gluténines semblent jouer un rôle essentiel dans la structure du gluten à cause de leurs propriétés agrégatives. On observe facilement que les gliadines seules, composées essentiellement de molécules monomériques, et relativement peu associées, forment un ensemble extensible, alors que les gluténines, beaucoup plus fortement agrégées et réalisant des ponts disulfures et des liaisons non covalentes avec des gliadines ou d'autres gluténines, sont bien plus tenaces (30).

Il est généralement admis que les gliadines sont responsables de l'extensibilité du gluten, mais que son élasticité est une propriété des gluténines (2).

2.2. BIOCHIMIE DES PROLAMINES DU BLE

Depuis que Weijers, Van de Kamer et Dicke ont révélé la responsabilité de la fraction gliadine dans la maladie cœliaque, la recherche s'est focalisée sur la structure exacte du facteur toxique au sein de la gliadine. Une partie des connaissances sur les protéines du blé a d'ailleurs été acquise grâce à l'étude des facteurs responsables de l'intolérance au gluten.

Les composants de la gliadine ont été initialement classés en quatre groupes. En effet, les prolamines forment un ensemble de constituants que l'on peut séparer par électrophorèse en gel d'amidon ou de polyacrylamide, c'est-à-dire par migration au travers de ces gels sous l'action d'un champ électrique, dans une solution à pH acide. La mobilité d'un constituant est proportionnelle à sa taille. Ainsi, pour les 73 variétés françaises de blé, 43 constituants se différencient par leur mobilité.

Ces différences de migration électrophorétique ont permis de répartir les gliadines du blé en quatre familles appelées α , β , γ et ω par ordre de mobilité décroissant. Leurs masses relatives varient de 18 000 à 70 000 daltons:

- 27 à 38 000 pour les α -gliadines
- 27 à 41 000 pour les β -gliadines
- 18 000 pour les γ -gliadines
- 65 000 à 75 000 pour les ω -gliadines (30).

Cependant, des études effectuées sur les séquences N-terminales des gliadines ont montré que la mobilité électrophorétique ne reflète pas toujours véritablement les relations entre ces protéines.

En outre, des études plus récentes ont révélé que l'extraction du gluten par des solutions alcooliques ne conduit pas nécessairement à des fractions clairement distinctes : ainsi, il est possible de trouver des sous-unités de gluténine dans la fraction gliadine soluble, et, inversement, des gliadines sont aussi présentes dans la fraction gluténine insoluble (71).

Récemment, les protéines du gluten ont été plus largement étudiées par d'autres techniques de séparation (électrophorèse à deux dimensions, chromatographie liquide haute performance en phase inverse) et par l'analyse des compositions en acides aminés, des masses moléculaires et des séquences partielles ou complètes en acides aminés (71).

Ainsi, en tenant compte de ces données, la classification des protéines du blé a été revue récemment (MIFLIN et al., 1983; SHEWRY et al., 1986; WIESER et al., 1991).

<i>OSBORNE (1907)</i>		<i>MIFLIN et al. (1983)</i>	
Albumines		Protéines fonctionnelles	
Globulines		et de structure	
		Prolamines	
Gliadines	Gliadines ω]	Pauvres en soufre] Monomériques
	Gliadines α] Gliadines β] Gliadines γ]	Riches en soufre	
Gluténines	FPM gluténines] HPM gluténines]	Haut poids moléculaire	

Figure 15 : Classification des protéines du blé selon OSBORNE (1907) et MIFLIN et al. (1983) (30).

Les prolamines sont maintenant classées en trois groupes :

2.2.1. Les prolamines riches en soufre

Elles présentent un très grand polymorphisme. On distingue trois types sur la base des séquences N-terminales :

- * les gliadines de type α
- * les gliadines de type γ
- * les sous-unités gluténines de faible masse relative.

Leurs masses relatives sont comprises entre 32 000 et 44 000.

Leur composition en acides aminés se caractérise, comme leur nom l'indique, par la présence d'acides aminés soufrés (cystéine et méthionine), mais aussi par des teneurs élevées en résidus proline et glutamine, en acides aminés hydrophobes (notamment la phénylalanine), et des teneurs faibles en acides aminés basiques (lysine, histidine, arginine).

	<i>Prolamines Pauvres en soufre</i>		<i>Prolamines riches en soufre</i>				<i>Prolamines de haut Poids Moléculaire</i>		
	<i>ω-gliadines</i>		<i>gliadines type α</i>		<i>gliadines type γ</i>		<i>Sous-unité gluténine FPM</i>	<i>Sous-unités gluténine HPM</i>	
Asx	2	6	25	30	21	20	13	28	12
Thr	17	6	18	16	21	18	28	33	23
Ser	42	27	55	52	38	45	77	65	55
Glx	476	534	400	372	420	403	384	326	362
Pro	263	219	158	155	188	185	150	128	136
Gly	20	13	25	25	24	26	33	148	146
Ala	6	6	29	29	29	27	23	50	33
Cys/2	0	0	23	19	18	17	27	8	19
Val	2	4	45	40	39	40	47	35	33
Met	0	0	9	12	5	9	6	7	6
Ile	18	35	46	41	37	42	37	17	20
Leu	33	30	68	81	62	73	70	53	42
Tyr	11	7	23	31	5	3	15	44	45
Phe	78	81	40	39	51	45	47	16	16
Lys	2	5	5	5	8	8	5	14	10
His	5	13	15	25	15	14	16	9	16
Arg	3	7	13	24	12	12	24	18	21
Trp	2	0	5	3	11	11	n.d.	n.d.	n. d.

Figure 16 : Composition en acides aminés des prolamines en résidus pour 1000 (d'après MIFLIN et al., 1983; SHEWRY et al., 1983; POPINEAU et PINEAU, 1985; POPINEAU et al., 1986) (30).

Des séquences complètes de gliadines de type α , de type γ et de gluténines de faible masse moléculaire ont été déterminées après clonage et séquençage d'ADN complémentaires.

Elles montrent que la structure primaire de ces protéines est divisée en plusieurs domaines de taille variable, ce trait étant commun à toutes les prolamines.

On trouve ainsi une courte séquence N-terminale de 5 à 14 résidus, suivie d'un grand domaine répétitif qui peut atteindre plus de 100 résidus.

Ce domaine est constitué de la répétition d'un ou deux motifs composés de glutamine, de proline et d'acides aminés hydrophobes (phénylalanine et tyrosine).

Il est suivi d'une succession de segments de polyglutamine, et de séquences uniques qui renferment la totalité des acides aminés soufrés.

Les domaines répétitifs sont riches en coudes β alors que les domaines non répétitifs sont riches en hélices α (TATHAM et al., 1990)(30).

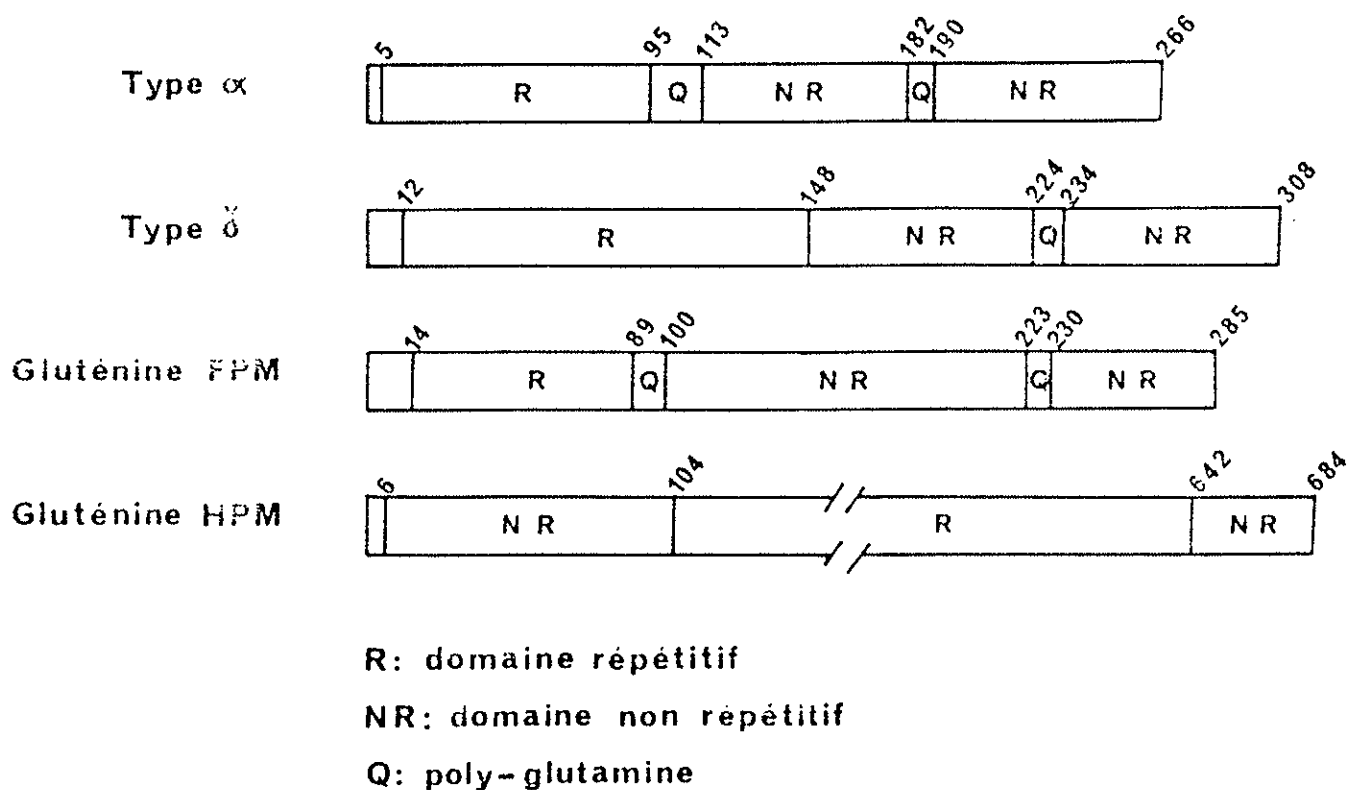


Figure 17 : Structure primaire des prolamines (d'après KASARDA et al., 1984; OKITA et al., 1985; SUGIYAMA et al., 1986; HALFORD et al., 1987) (30).

2.2.2. Les prolamines pauvres en soufre

Il s'agit des ω -gliadines.

Leur masse relative est supérieure à celle des prolamines riches en soufre : elle est comprise entre 50 000 et 75 000.

Les ω -gliadines ont donc un très faible taux d'acides aminés soufrés: méthionine et cystéine sont absentes ou seulement présentes à l'état de traces. Elles sont en revanche plus riches que les autres en glutamine, proline et phénylalanine, qui représentent 80% de leur composition totale (71).

Des séquences complètes de gliadines de type ω n'ont pas encore été déterminées à l'heure actuelle. Seules les séquences N-terminales sont connues. On pense cependant que ces protéines sont constituées pratiquement entièrement de séquences répétitives.

2.2.3. Les prolamines de haut poids moléculaire (HPM)

Ce sont des sous-unités gluténines de haut poids moléculaire, leur masse relative étant comprise entre 90 000 et 140 000.

Les séquences des principales sous-unités de haut poids moléculaire ont été déterminées. Elles ont un domaine répétitif très riche en glutamine, glycine et proline, qui peut représenter 70 à 80% de la longueur de la chaîne. Les domaines situés de part et d'autre sont très homologues, avec les séquences non répétitives des prolamines riches en soufre.

Le domaine répétitif a probablement une structure en spirale β , alors que les extrémités seraient en hélice α (30).

2.3. ANALOGIES AVEC D'AUTRES CEREALES

D'autres céréales que le blé ont également fait la preuve de leur toxicité chez les patients atteints de maladie cœliaque : il s'agit des céréales les plus proches génétiquement du blé.

Le seigle et l'orge sont en effet responsables d'altérations de la muqueuse de l'intestin grêle chez les sujets prédisposés. La toxicité de l'avoine demeure en revanche incertaine (35).

Le blé, le seigle et l'orge appartenant tous trois à la "tribu" des Triticeae, il est remarquable que l'avoine, qui est une plus lointaine parente du blé que le seigle et l'orge, soit justement la céréale dont la toxicité reste discutée.

L'étude des protéines de ces céréales a révélé des analogies de structure avec le blé.

Le seigle, l'orge et l'avoine comportent en effet des fractions prolamines qui équivalent à la fraction gliadine du blé. Il s'agit de :

- * la sécaline chez le seigle
- * l'hordéine chez l'orge
- * l'avénine chez l'avoine.

1. Le groupe des prolamines riches en soufre, constitué par les gliadines de type α , les gliadines de type γ et les sous-unités gluténines de faible poids moléculaire (FPM) chez le blé, est représenté par :

- les γ -75 kDa-sécalines et les γ -40kDa-sécalines chez le seigle
- les B-hordéines et les γ -hordéines chez l'orge.

2. Le groupe des prolamines pauvres en soufre constitué par les ω -gliadines chez le blé, est représenté par :

- les ω -sécalines chez le seigle
- les C-hordéines chez l'orge.

3. Enfin, le groupe des prolamines de HPM, constitué par les sous-unités gluténines de HPM chez le blé, est représenté par:

- les sécalines de HPM chez le seigle
- les D-hordéines chez l'orge.

Groupe	BLE	SEIGLE	ORGE
HPM	Sous-unités gluténines de HPM	Sécalines de HPM	D-hordéines
MPM (pauvres en S)	Gliadine de type- ω	ω -sécalines	C-hordéines
FPM (riches en S)	Sous-unités gluténines de FPM Gliadines de type- α Gliadines de type- γ	γ -75kDa-sécalines γ -40kDa-sécalines	B-hordéines γ -hordéines

Figure 18 : Classification des protéines de réserve des Triticeae (71).

Des études sur les séquences d'acides aminés ont révélé que la fraction prolamine de l'avoine, l'avénine, peut être classée dans le groupe des prolamines riches en soufre et de FPM. Néanmoins, la toxicité de l'avoine demeure à ce jour très discutée.

Les céréales telles que le maïs, le riz, le millet, le sorgho et le sarrasin sont en revanche sans risque pour les sujets cœliaques, et leurs protéines de réserve ne présentent pas de relations significatives avec celles des Triticeae (71).

3. RECHERCHE DU FACTEUR TOXIQUE

Dès que la fraction gliadine s'est révélée être l'agent responsable du déclenchement de la maladie cœliaque, la recherche s'est aussitôt orientée vers l'identification de la région ou de la séquence peptidique à l'origine de la réaction toxique chez les malades.

3.1. DEMONSTRATION DE LA TOXICITE

La seule preuve fiable à 100% de la toxicité d'une fraction protéique est l'administration du peptide - isolé ou synthétisé - à un patient en rémission, et la vérification des lésions par des biopsies.

Mais, outre les véritables problèmes éthiques qu'il pose, ce procédé est limité par les quantités considérables de matériel à tester chez chaque malade. Notamment, le test d'instillation introduit par HEKKENS et al. (1970) requiert l'équivalent de plusieurs grammes de gliadine par patient (31).

De plus, le problème est que toutes les prolamines, fractions ou peptides, devraient être testées dans un ordre aléatoire chez le même groupe de patients, dans des conditions strictement identiques.

Divers modèles *in vitro* et *in vivo* ont donc été développés afin de donner une indication sur le caractère potentiellement toxique ou non d'un peptide.

<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
culture organotypique	<i>chez l'homme</i>
lésion lysosomale	test de provocation <i>per os</i>
migration des lymphocytes	instillation duodénale
agglutination des cellules K	instillation rectale
interaction glycosidique	<i>chez l'animal</i>
intestin de rat fœtal	chien setter irlandais?
intestin de poulet fœtal	singe cynomolgus?

Figure 19 : Méthodes d'évaluation de la toxicité de dérivés des prolamines (31).

Parmi toutes ces méthodes, la culture organotypique d'intestin grêle humain fournit la plus fiable approche in vitro. La culture d'intestin de rat fœtal ou de poulet fœtal est très prometteuse et permet la démonstration de l'activité cytotoxique des fractions de gliadine.

Ainsi, si ces tests in vitro ne peuvent se substituer à l'analyse in vivo, ils sont en revanche d'un intérêt incontestable dans la recherche des potentiels candidats toxiques qui devront ultérieurement être testés in vivo.

3.2. SEQUENCES PEPTIDIQUES TESTEES

3.2.1. Fractions de gliadine

Parmi les fractions prolamines, seule la gliadine a été analysée en détail.

L'instillation directe d'A-gliadine - un groupe d' α -gliadines - dans l'intestin grêle, suivie d'une biopsie, a permis d'établir la toxicité cœliaque des gliadines de type- α . Cette activité de l'A-gliadine fut confirmée par la suite par des systèmes in vitro (22).

Plus tard, des études in vivo et in vitro ont révélé que les sous-groupes majeurs de la gliadine (α , β , γ et ω -gliadines en terme de mobilité électrophorétique) produisaient des effets toxiques (11). Cependant, des études sur les séquences d'acides aminés N-terminales indiquèrent que les fractions analysées n'étaient pas réellement pures.

Ainsi, la toxicité des différents types de gliadines reste une question incomplètement résolue.

D'autre part, très peu d'essais ont été réalisés à ce jour afin, dans un premier temps, d'isoler et de caractériser des peptides purs issus de la gliadine, puis de tester leur toxicité cœliaque (71).

- JOS et al. (1983) ont obtenu un peptide pur issu de la digestion pepsique-trypsique d'une gliadine de type α .

La composition en acides aminés et les résidus acides aminés de la région N-terminale révélèrent que ce peptide toxique correspondait aux résidus **3-24** d'une α -gliadine (36).

- WIESER et al. (1983) ont isolé des peptides purs issus de la digestion pepsique-trypsique de gliadine totale.

Le peptide correspondant aux résidus **3-55** de l' α -gliadine s'avéra toxique, et son étude conformationnelle révéla une prédominance des structures en coudes β , suggérant ainsi leur implication dans l'activation de la maladie cœliaque (63).

Cette fraction fut scindée elle-même en deux: les deux fragments indépendants **3-24** et **25-55** se révélèrent également toxiques (WIESER et al, 1986).

Les séquences communes les plus longues retrouvées dans les peptides toxiques sont:

***Proline-Sérine-Glutamine-Glutamine (PSGG)**

***Glutamine-Glutamine-Glutamine-Proline (GGGP) (71) (31)**

- DE RITIS et al. ont également découpé l' α -gliadine, démontrant ainsi la toxicité des séquences peptidiques **1-30** et **31-55** (18).

- KOCNA et al. ont synthétisé plusieurs peptides et ont tenté d'analyser leurs effets sur l'intestin de poulet fœtal. Ils ont observé une toxicité marquée de trois peptides : **8-19**, **45-56** et **208-219**

Tous ces peptides contiennent la séquence PSGG et le plus actif renferme aussi la séquence GGGP. (31)

- Néanmoins, le peptide synthétique toxique correspondant aux séquences **75-86** de l' α -gliadine, et proposé par CORNELL and MOTHEs (1993), ne contient pas ces tétrapeptides (15).

- Enfin, STURGEss et al. (1994) ont récemment démontré les effets toxiques d'un peptide correspondant aux acides aminés **31-49** (61).

En conclusion, les fractions de gliadine et les peptides synthétiques toxiques contiennent donc en général les séquences Pro-Ser-Glu-Glu (PSGG) et/ou Glu-Glu-Glu-Pro (GGGP).

Cependant, il a été suggéré que ces tétrapeptides en tant que tels n'ont pas d'effets toxiques, et ne suffisent pas par eux-mêmes à déterminer l'activité toxique (61). Il semble que la présence d'autres acides aminés accompagnant ces séquences clés soit également requise.

De même, d'un point de vue conformationnel, les coudes β , supposés responsables de l'immunogénicité de la molécule, ne constituent pas un critère constant de toxicité (56).

Quelle que soit son importance, cette étape dans la découverte du fragment toxique n'est certainement pas la dernière. Elle constitue néanmoins un tournant dans la recherche de la relation entre la structure d'un peptide et les effets sur la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque. Elle prouve que c'est la séquence peptidique qui détermine l'effet.

Enfin, l'identification des séquences toxiques de la gliadine soulève la possibilité éventuelle d'une future manipulation du génome de blé (et des autres céréales toxiques), qui pourrait conduire au développement de nouvelles céréales graminées dotées des propriétés du blé, mais dépourvues de sa toxicité chez les patients cœliaques (64).

3.3. MECANISME TOXIQUE

Le mécanisme exact de l'effet délétère des peptides de la gliadine sur la muqueuse intestinale n'est pas élucidé, bien qu'il ait pu être remarquablement approché ces dernières années.

La première théorie était celle d'un déficit enzymatique responsable d'une dégradation incomplète du gluten, à l'origine d'une accumulation d'un ou plusieurs peptides toxiques dans l'entérocyte.

En effet, puisque la toxicité de la gliadine disparaît après digestion totale par la papaïne, on a aussitôt évoqué la responsabilité d'un déficit en peptidase entérocytaire dans l'intolérance au gluten.

Cependant, si ce déficit enzymatique a bien été mis en évidence, il a en revanche été prouvé qu'il n'est que secondaire aux lésions intestinales, car il disparaît après réparation de la muqueuse.

Cette hypothèse a donc été abandonnée.

Une action cytotoxique directe est probablement en cause comme l'attestent les travaux expérimentaux de culture organotypique d'intestin grêle : la présence des peptides toxiques dans le milieu de culture empêche en effet la régénération des fragments de muqueuse de patients cœliaques, alors que ceux-ci retrouvent une morphologie normale s'ils sont cultivés dans un milieu sans fraction toxique. Cet effet cytotoxique est annulé par l'incorporation de

corticoïdes dans le milieu de culture.

Un trouble **primaire de la perméabilité intestinale** a également été soulevé, en utilisant l'EDTA chrome 51, qui persistait lors de la rémission des patients, mais celui-ci n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs en utilisant le test cellobiose-mannitol (51).

Les autres mécanismes impliqués au cours de la maladie cœliaque sont essentiellement de nature immunologique.

Dans les circonstances normales, l'organisme développe une tolérance vis-à-vis des protéines de l'alimentation.

La maladie cœliaque est provoquée par une rupture de cette tolérance au gluten, à la suite d'un **processus de sensibilisation** encore inconnu, qui met alors le système immunitaire en action chez des sujets **génétiquement prédisposés**.

- D'une part, le gluten déclenche la production d'anticorps antigliadine et d'auto-anticorps antiréticuline et antiendomysium. Leur rôle dans la pathogénie de la maladie cœliaque reste inconnu, bien qu'une hypothèse d'auto-immunité déclenchée par le gluten ait été récemment évoquée (65).

- D'autre part, on sait que les peptides de la gliadine sont présentés par les molécules HLA de classe II aux cellules T de la *lamina propria* dont l'activation est à l'origine de la sécrétion de cytokines proinflammatoires.

Cette **réaction immunitaire** est ainsi responsable des anomalies morphologiques et fonctionnelles de la muqueuse de l'intestin grêle qui déterminent le syndrome de malabsorption de la maladie cœliaque.

Des facteurs d'environnement ont cependant eux aussi une part de responsabilité, étant donné que, chez des jumeaux homozygotes dont l'un est affecté, l'autre peut ne pas l'être par la maladie. Pourraient intervenir :

- * la plus ou moins grande précocité d'introduction du gluten à un stade variable de maturité immunologique;
- * un allaitement maternel préalable;
- * des agressions intestinales, virales par exemple.

Théorie de l'adénovirus 12 :

KAGNOFF et coll. ont suggéré qu'une infection par l'adénovirus humain de sérotype 12 puisse jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie (38). En effet, l'Ad 12 possède une protéine E1b comportant une séquence polypeptidique identique à la séquence 206-217 de l'A-gliadine. Cette séquence fut d'ailleurs synthétisée par MANTZARIS et al. (1990,1991), et elle se révéla toxique.

La réaction immunitaire déclenchée contre la protéine virale serait secondairement dirigée contre la gliadine. La maladie cœliaque pourrait donc être le résultat d'une antigénicité croisée, le virus sensibilisant à la gliadine les sujets génétiquement prédisposés.

Cette théorie suscite néanmoins de vives controverses, et les dernières études ne sont pas en faveur d'une infection préalable par un adénovirus à l'origine du déclenchement de la maladie.

TROISIEME PARTIE

LE REGIME SANS GLUTEN

Le succès du régime sans gluten permet de confirmer le diagnostic d'intolérance au gluten. Une rémission complète de la pathologie doit en effet se produire après suppression du gluten de l'alimentation.

Une contre-épreuve (dite de rechute) par réintroduction du gluten après des années d'exclusion peut être effectuée afin d'affirmer le caractère "permanent" de la sensibilisation de la muqueuse intestinale à la gliadine.

Le régime sans gluten est actuellement le seul traitement de cette affection; sa durée est en principe définitive, et son acceptation à long terme souvent difficile. Il ne doit donc être institué que lorsque le diagnostic de maladie coéliqua est posé sans équivoque.

1. EFFETS DE L'EXCLUSION DU GLUTEN

1.1. EFFETS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

- L'effet clinique de l'exclusion du gluten est spectaculaire en **pédiatrie**, et commence à se manifester dans les jours qui suivent.

Les troubles du comportement se corrigent les premiers: au bout de deux à trois jours, l'enfant sourit à nouveau; simultanément ou quelques jours plus tard, il retrouve son appétit, qui pourra sembler excessif ultérieurement, puis, dans les semaines qui suivent, son entrain.

Le retard pris dans les acquisitions psychomotrices est comblé pendant ces semaines, plus rarement pendant les mois suivants.

Les selles se normalisent en quelques jours à quelques semaines.

Parfois, elles demeurent plusieurs mois de volume et de consistance variables, tantôt molles, tantôt constipées, témoignant d'une colopathie fonctionnelle résiduelle qui finit par disparaître.

Quelques jours après la suppression du gluten, la stéatorrhée commence à diminuer. L'excrétion des graisses dans les selles devient normale 10 à 15 jours plus tard.

La reprise pondérale peut survenir dans les jours qui suivent l'exclusion du gluten; parfois elle tarde un peu plus.

Elle est constante après 3 semaines d'exclusion. La reprise pondérale, une fois entamée, est franche, et ce d'autant plus que le déficit pondéral était plus important. L'enfant retrouve son poids idéal en 6 mois à 1 an.

Le rattrapage statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral.

Il peut ainsi exister une surcharge pondérale transitoire qui s'effacera lorsque la croissance aura retrouvé sa vitesse normale, après 2 ans environ chez le nourrisson, parfois 3-4 ans chez l'enfant plus âgé lorsque le déficit statural était majeur. C'est dans ce cas que le rattrapage peut être spectaculaire, la vitesse de croissance pouvant dépasser 1 cm/mois; elle est accrue alors par la puberté, que déclenche aussi le régime d'exclusion, et qui peut alors se dérouler en quelques mois.

L'âge osseux varie parallèlement.

Les conséquences nutritionnelles de la malabsorption s'effacent en plusieurs mois, de sorte que, après un an de régime sans gluten, les principales constantes biologiques sont normales (50).

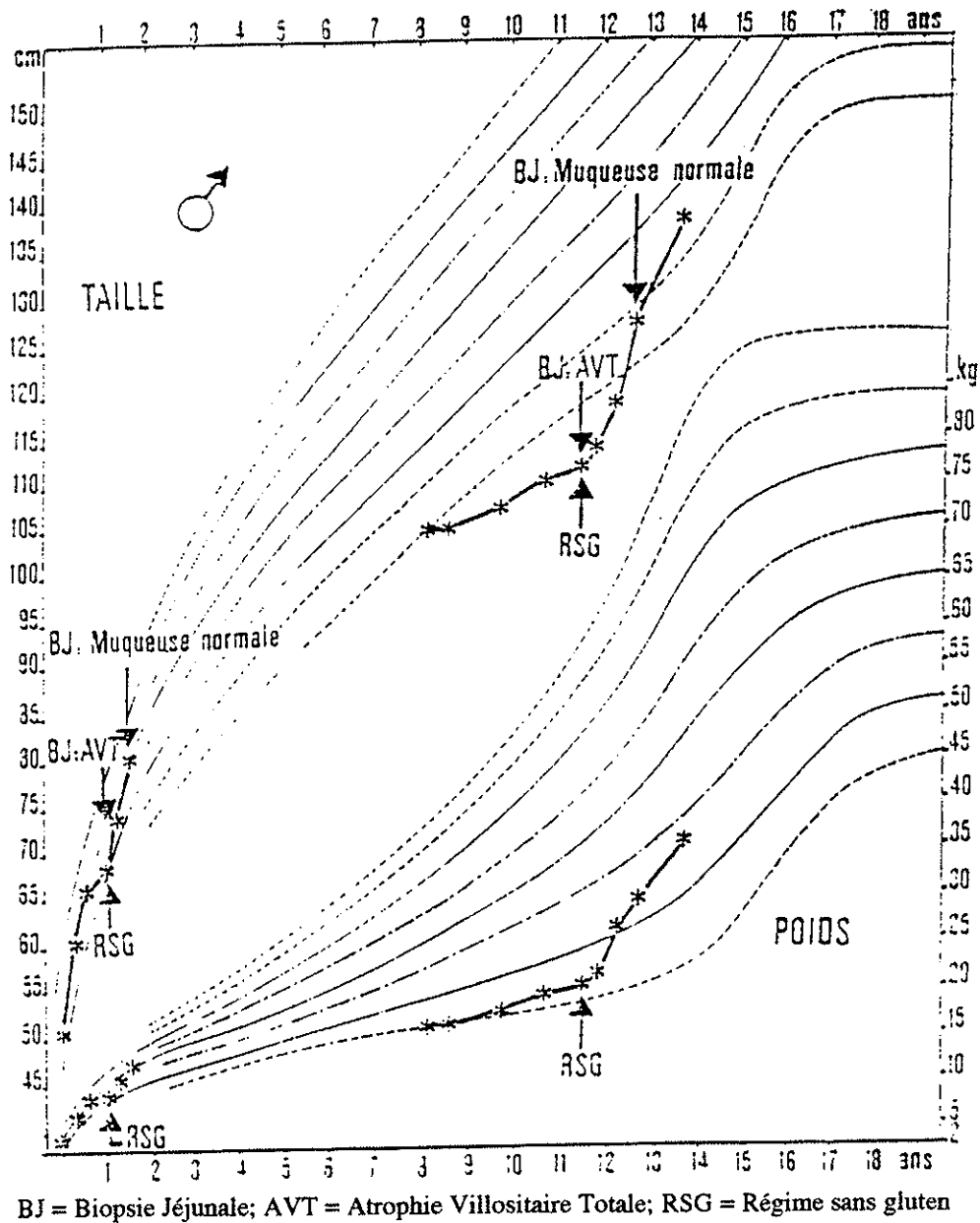


Figure 21 : Evolution des courbes de taille et de poids chez un enfant intolérant au gluten
Influence du régime sans gluten (27).

• Chez l'adulte, la réponse clinique associée dès la première semaine une diminution de la diarrhée, une reprise pondérale, une sensation de mieux-être, puis la normalisation progressive des données biologiques.

1.2. EFFETS HISTOLOGIQUES

Les lésions histologiques s'effacent progressivement en quelques mois à quelques années.

La réparation de la muqueuse s'effectue de façon rétrograde de l'iléon au duodénum, elle est d'autant plus rapide que l'atrophie est moins étendue sur le grêle (16).

* Les lésions épithéliales se réparent les premières. Les entérocytes de surface reprennent un aspect normal, puis la cellularité du chorion diminue. Un taux élevé de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL), stigmate de la maladie cœliaque, peut néanmoins persister malgré l'exclusion du gluten.

* Les anomalies morphologiques des cryptes, trop profondes, et des villosités, trop larges et courtes, disparaissent les dernières (50).

Une atrophie villositaire partielle persiste habituellement après 2-3 mois d'exclusion du gluten. La normalisation histologique complète n'est pas toujours obtenue à 6 mois d'exclusion, et c'est en fait à un an de régime sans gluten qu'il est raisonnable de s'assurer de la normalisation histologique.

1.3. EFFETS SUR LES TESTS SEROLOGIQUES

L'utilisation des anticorps antigladine, antiréticuline et antiendomysium, s'ils sont nettement positifs à la phase initiale, puis se négativent sous régime d'exclusion, est un argument de poids supplémentaire pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque (51).

La cinétique des anticorps antigliadine a été proposée comme surveillance de la qualité du régime sans gluten : en effet, en raison de leur haute sensibilité, ils s'abaissent dès que la quantité de gluten diminue (66).

Cependant, bien qu'il existe une bonne corrélation entre le taux des anticorps et l'état de la muqueuse intestinale, il a bien été montré que pour des quantités de gluten ingérées de l'ordre de 3 à 5 g/jour, les taux d'AAG s'abaissent jusqu'à la normale alors que des stigmates histologiques persistent, en particulier une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.

Les AAE seraient dans ce cas plus sensibles (7) .

1.4. EFFETS SUR LE RISQUE DE DEGENERESCENCE MALIGNE

L'effet du régime sans gluten sur le risque de dégénérescence maligne de la maladie coeliaque reste un sujet de préoccupation permanente pour les pédiatres et les gastro-entérologues. La question qui se pose est de savoir si le cancer peut être évité par le maintien d'un régime sans gluten strict.

- La muqueuse endommagée lors de la prise de gluten pourrait être déficiente en enzymes de détoxification des carcinogènes, favorisant ainsi leur pénétration dans l'organisme (33). Puisqu'un régime sans gluten restaure l'architecture de la muqueuse, il pourrait également réduire le potentiel malin.

- De même, le gluten étant responsable du déclenchement de phénomènes immunitaires, son exclusion pourrait éviter la transformation maligne.

Une étude récente, sur 15 ans et plus, d'une cohorte de 210 patients cœliaques serait en faveur de l'effet préventif du régime (34). Les malades suivant un régime normal présentaient un risque élevé de cancer de la bouche, du pharynx et de l'œsophage (x23) et de lymphome (x78). Par contre, ce risque était identique à la population générale chez ceux ayant suivi strictement un régime sans gluten.

	Groupe	Nombre	Observé	Attendu	$\frac{\text{Observé}}{\text{Attendu}}$
Tous sites de cancer confondus	1	108	14	9,06	1,5
	2	102	17	6,42	2,6
Bouche, pharynx, œsophage	1	108	1	0,33	3
	2	102	5	0,22	22,7
Lymphome non-Hodgkinien	1	108	2	0,12	16,7
	2	102	7	0,09	77,8
Reste	1	108	11	8,61	1,3
	2	102	5	6,11	0,8

Groupe 1 - Régime sans gluten strict.

Groupe 2 - Régime normal ou à teneur réduite en gluten.

Figure 22 : Morbidité maligne dans la maladie cœliaque en fonction du régime (33).

Ce travail ne précise malheureusement pas les facteurs carcinogènes associés (tabac, alcool...).

Ainsi, rien ne permet actuellement d'affirmer catégoriquement que le régime sans gluten puisse prévenir la dégénérescence maligne. Aucune publication ne peut en effet faire état d'un effet préventif du régime sans gluten institué dès la découverte de la maladie cœliaque, et poursuivi sans erreur dans l'enfance et à l'âge adulte.

Il est possible également que ce risque de cancer soit en rapport avec d'autres facteurs indépendants de la prise de gluten : facteurs immunologiques, génétiques et mitotiques locaux.

2. REINTRODUCTION DU GLUTEN

2.1. INTERET DE L'EPREUVE DE RECHUTE

• D'après les critères de l'E.S.P.G.A.N (European Society of Pediatric Gastroenterology And Nutrition) de 1970, le diagnostic de maladie cœliaque doit être restreint aux sujets souffrant d'une intolérance permanente au gluten.

La normalisation de la morphologie anormale de la muqueuse intestinale doit donc se produire après suppression du gluten du régime, habituellement en 1-2 ans, et une aggravation doit être constatée après sa réintroduction.

Après la reprise du gluten, les lésions peuvent parfois mettre plus de 2 ans à se manifester.

En pratique, cette procédure de vérification du caractère permanent de la sensibilisation de la muqueuse intestinale au gluten est donc longue et compliquée, et exige au moins trois biopsies consécutives.

• La révision des critères de l'E.S.P.G.A.N de 1990 stipule donc que le respect complet de la procédure de confirmation peut être évité si :

1- Les constatations faites à la biopsie sont caractéristiques et le prélèvement est bon techniquement;

2- La rémission clinique est indiscutable avec disparition de tous les symptômes sous régime sans gluten (68). Dans les formes asymptomatiques, seule la seconde biopsie permet de s'assurer des effets du régime sans gluten.

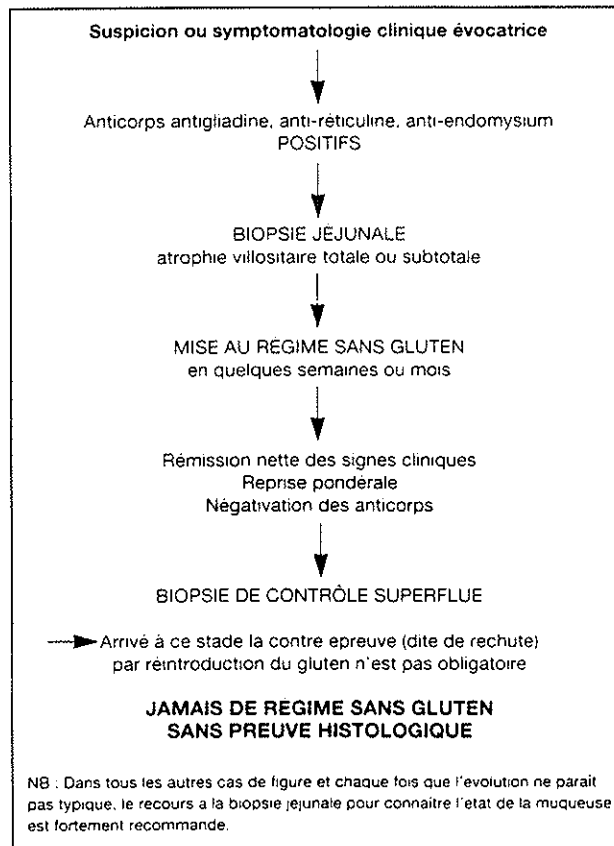


Figure 23 : Procédure de diagnostic simplifiée de la maladie cœliaque (69).

Cependant, dès qu'il existe un doute sur le diagnostic, le test classique de provocation doit être effectué.

D'autre part, chez le nourrisson de quelques semaines à quelques mois, l'intolérance au gluten peut-être associée à une intolérance aux protéines du lait de vache authentique avec laquelle elle est confondue. C'est seulement l'absence de rechute lors de l'épreuve de réintroduction du gluten vers l'âge de 4-6 ans qui permet d'évoquer le diagnostic d'intolérance transitoire au gluten, à posteriori, chez un enfant considéré jusque là comme atteint d'une maladie cœliaque. Une telle éventualité survient chez environ 2 à 8% de ces enfants (57).

2.2. MODALITES ET EVOLUTIONS

Le gluten est habituellement réintroduit après 2 à 4 ans de régime d'exclusion.

L'épreuve de rechute peut consister simplement à permettre au malade de reprendre une alimentation normale, mais dans ce cas, les quantités ingérées sont alors difficilement quantifiables, variant de 1-2 à plus de 10 grammes par jour.

En outre, il apparaît que l'enfant, longtemps privé de gluten, a souvent une consommation ultérieure modérée des aliments en contenant.

Or, il existe une relation entre les quantités de gluten ingérées et les délais de rechute:

- 70% des sujets rechutent entre 3 et 6 mois après l'introduction de 10 à 20 g de gluten/jour
- alors que seulement 25% ont rechuté à 6 mois avec 2 à 10 g /jour.

Certains auteurs suggèrent donc de faire un test standardisé, soit avec une quantité fixe de gluten incluse dans des gélules, soit avec un nombre précis de tranches de pain ou de biscuits (68).

Par ailleurs, il serait préférable de réintroduire le gluten sans donner à l'enfant le goût des aliments dont on devra probablement le sevrer à nouveau. Cette épreuve de rechute non sapide est difficile à réaliser notamment par l'adjonction de gluten pur à l'alimentation.

A la suite de cette réintroduction, différentes évolutions sont possibles (48) :

- Dans 20 à 40% des cas, les symptômes réapparaissent et la muqueuse redevient pathologique.

L'élévation des taux d'anticorps est une bonne indication de rechute.

Le régime sans gluten doit dans ce cas être strict, définitif et poursuivi toute la vie.

- Dans 60 à 70% des cas, la rechute clinique ne survient pas.

Seule la biopsie systématique permet de retrouver cependant une atrophie villositaire plus ou moins profonde.

L'attitude des médecins face à une telle situation est variable :

- les uns sont favorables à la poursuite du régime;
- les autres tendent à être moins stricts.

De toutes façons, c'est dans ce groupe que l'échappement au régime est le plus fréquent.

- Enfin, les observations publiées de rémission prolongée sous régime normal témoignent d'une "guérison" dans environ 10% des cas en phase pubertaire (51).

La rechute au-delà de 2 ans est rare. Cependant, la maladie cœliaque peut prendre un caractère latent, et ce n'est que le suivi prolongé à l'âge adulte de ces patients qui permettra de dépister d'éventuelles rechutes tardives ou de confirmer l'acquisition d'une tolérance aux peptides du gluten.

3. PRINCIPE DU REGIME SANS GLUTEN

3.1. ALIMENTS AUTORISES ET ALIMENTS INTERDITS

Le régime sans gluten doit exclure totalement de l'alimentation les produits issus du **BLE**, du **SEIGLE**, de l'**ORGE** et de l'**AVOINE***. C'est le cas:

- des dérivés industriels de ces céréales : farines ordinaires, farines infantiles (à l'exception de celles qui sont certifiées sans gluten), semoules, céréales soufflées;
- des produits alimentaires fabriqués à partir de ces céréales ou de leurs dérivés : toutes les variétés de pains, de biscottes, de pâtes, tous les biscuits sucrés ou salés, les pâtisseries ou entremets;
- des préparations panées;
- mais aussi de nombreux produits industriels du commerce dans lesquels le gluten est souvent présent même en faible quantité, tels que des plats cuisinés (en conserve, surgelés ou chez le traiteur), des sauces, des potages (en boîte ou instantanés); ces produits sont donc également interdits, sauf si la composition et la liste des ingrédients inscrits sur l'emballage précisent qu'ils ne contiennent pas de gluten (29).

La liste des aliments autorisés ou interdits chez les sujets cœliaques figure sur les tableaux suivants (29) (4) (1).

* *La toxicité de l'avoine demeure incertaine.*

Type d'aliments	AUTORISES	INTERDITS
PRODUITS LAITIERS	<ul style="list-style-type: none"> - Lait frais, pasteurisé, stérilisé UHT, entier, demi-écrémé, écrémé - Lait en poudre - Lait concentré sucré ou non - Yaourts, petits-suisseurs, fromages blancs nature, sucrés ou aux fruits* - Fromages cuits, fermentés, à pâte molle à pâte pressée 	<ul style="list-style-type: none"> - Laits aromatisés* - Certaines préparations industrielles à base de lait: flans, crèmes et laits gélifiés* - Fromages à moisissures* - Certains fromages à tartiner*
VIANDES	<ul style="list-style-type: none"> - Fraîches - Surgelées au naturel - En conserve au naturel 	<ul style="list-style-type: none"> - Panées ou en croûte - Cuisinées du traiteur ou commercialisées (fraîches, surgelées ou en conserve)
CHARCUTERIE	<ul style="list-style-type: none"> - Jambon blanc, cru, bacon - Jambonneau non pané - Poitrine salée fumée ou non - Lardons - Epaulé cuit - Faite maison: sans adjonction de farine ou de mie de pain et sans farce charcutière du commerce - Industrielle: rillettes, confits, foie gras au naturel, chair à saucisse - Saucisses: Strasbourg, Morteau, Francfort, Montbéliard - Mortadelle, fromage de tête, museau de porc, de bœuf, andouillette, tripes 	<ul style="list-style-type: none"> - Jambonneau pané - Tous les pâtés et galantine - Saucissons - Saucisses séchées - Salami, chorizo, cervelas - Farce charcutière - Boudins blanc et noir - Purée, mousse et crème de foie gras - Pâté en croûte, friand, quiche, bouchées à la reine - Quenelles
PRODUITS DE LA MER	<ul style="list-style-type: none"> - Poissons frais, salés, fumés - Poissons surgelés au naturel - Poissons en conserve au naturel, à l'huile au vin blanc - Crustacés, mollusques - Œufs de poisson 	<ul style="list-style-type: none"> - Poissons farinés ou panés - Quenelles de poisson - Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer - Poissons, mollusques et crustacés cuisinés du traiteur ou du commerce (frais, surgelés ou en conserve) - Beurre de poisson et de crustacés
ŒUFS	<ul style="list-style-type: none"> - Tous autorisés 	
POMMES DE TERRE	<ul style="list-style-type: none"> - Fraîches ou précuites sous vide - Cuisinées du commerce sous forme de frites, pommes sautées, pommes noisettes surgelées - Purée en flocons, certains chips - Autres préparations industrielles à base de pommes de terre* 	<ul style="list-style-type: none"> - Pommes de terre cuisinées du commerce en boîte ou surgelées* - Ragoût et gratin de pommes de terre* - Certaines purées en flocons - Pommes dauphines - Certaines préparations industrielles

Type d'aliments	AUTORISES	INTERDITS
CEREALES	<ul style="list-style-type: none"> - Maïs, riz, soja, sarrasin, manioc, millet, sorgho et leurs dérivés: amidon, farine, féculé, crème, semoule, grains, germes (ex: Maizena®, popcorn, corn flakes*, tapioca...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Blé, froment, épeautre et leurs dérivés: farine, semoule, couscous, pâtes alimentaires, gnocchis, cannellonis, raviolis, pain ordinaire, complet au son, fantaisie (au lait, aux noix, au chocolat, viennois...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, chapelure, crêpes, galettes, toute la pâtisserie commerciale, gâteaux, biscuits salés ou sucrés - Orge et ses dérivés: farine, orge perlé - Seigle et ses dérivés: farine, pain d'épice, pain - Avoine et ses dérivés: flocons, farine - Céréales soufflées*
LEGUMES	<ul style="list-style-type: none"> - Frais et secs, au naturel, en conserve au naturel ou surgelés au naturel 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les légumes cuisinés du traiteur ou du commerce (frais, en conserve ou surgelés) - Potages et soupes en sachet ou en boîte
FRUITS	<ul style="list-style-type: none"> - Frais, secs, au sucre, en conserve - Oléagineux (noix, noisette, amande, noix de cajou, cacahuète...), frais ou grillés - Extraits, essences et sirops de fruits 	<ul style="list-style-type: none"> - Dattes et figues sèches - Certains marrons glacés, crèmes de marron et fruits confits
MATIERES GRASSES	<ul style="list-style-type: none"> - Beurre, beurre allégé, huiles, saindoux, margarines*, végétaline, graisse d'oie, crème fraîche, crème fraîche allégée* 	
SUCRE ET PRODUITS SUCRES	<ul style="list-style-type: none"> - Sucre de betterave, de canne blanc ou roux - Sucre vanillé - Miel, confiture pur fruit pur sucre, gelée caramel liquide - Pâtes de fruits, pâtes d'amande* - Bonbons, sucettes, chocolat, friandises* - Poudres pour le petit déjeuner*, cacao pur - Chewing-gums* 	<ul style="list-style-type: none"> - Sucre glace* - Nougat* - Dragées*
DESSERTS	<ul style="list-style-type: none"> - Sorbets, crèmes glacées sans pâtisserie - Certaines préparations en poudre pour desserts lactés - Entremets en boîte 	<ul style="list-style-type: none"> - Pâtes surgelées ou en boîte pour tartes - Desserts glacés contenant une pâtisserie (ex: omelette norvégienne) - Certaines préparations industrielles
AMUSE-GUEULE	<ul style="list-style-type: none"> - Fruits oléagineux - Petites saucisses cocktail - Certaines spécialités sans farine de blé 	<ul style="list-style-type: none"> - Biscuits salés - Certains fromages fondus

Type d'aliments	AUTORISES	INTERDITS
BOISSONS	- Toutes sauf bière et panaché (eau, sodas, café, thé, infusions, jus de fruits, vins, alcools...)	- Bière et panaché - Certaines poudres pour boissons*
SAUCES ET CONDIMENTS	- Fines herbes - Epices pures sans mélange - Poivre en grains - Cornichons - Moutarde - Certaines sauces du commerce	- Poivre moulu - Epices en poudre - Certaines mayonnaises et certaines sauces du commerce
DIVERS	- Levure de boulanger - Levure chimique	
PRODUITS INFANTILES	- Aliments lactés diététiques (ALD), premier âge et deuxième âge - Farines et aliments en petits pots portant la mention "sans gluten"	- Les autres farines infantiles et petits pots

Le sigle * signale que ces aliments sont à considérer en fonction de leur marque respective.

Cependant, cette liste reste approximative : si certains produits sont à bannir invariablement de l'alimentation, d'autres produits du commerce méritent en revanche d'être considérés en fonction de leur marque*.

L'Association Française Des Intolérants Au Gluten (A.F.D.I.A.G) établit donc régulièrement une liste des produits du commerce exempts de gluten.

Cette liste n'est pas reproduite ici.

Les produits alimentaires permis sont classés par catégories et sont libellés précisément avec leur marque respective. Le respect des marques citées permet d'éviter des erreurs de régime : par exemple, deux plats cuisinés du commerce apparemment semblables peuvent différer quant à certains constituants ou quant à leur procédé de fabrication; ainsi, l'un pourra être autorisé et l'autre à proscrire.

Des listes des produits alimentaires industriels courants ne contenant pas de gluten sont également établies par les équipes de diététiciennes des centres hospitaliers spécialisés, et sont fournies aux malades et à leur famille.

Néanmoins, ces listes ne sont pas exhaustives, et les difficultés de leur réalisation tiennent à différentes raisons :

- D'une part, le problème réside dans le manque de connaissance de la composition exacte des aliments industriels, tant du fait des secrets de fabrication que de la complexité des composants.

- D'autre part, les fabricants ne peuvent s'engager à maintenir inchangée la composition de leurs produits.

Ils ne sont pas non plus tenus d'avertir les associations lors de l'introduction de gluten dans une fabrication qui n'en contenait pas jusque là.

Ces listes demandent donc à être en permanence actualisées.

En conséquence, tout aliment manufacturé dont la composition en gluten n'est pas formellement précisée est à exclure. Il convient donc que les malades atteints de maladie cœliaque (et leurs parents) apprennent à lire avec soin la composition figurant sur les emballages des produits alimentaires industriels, et qu'ils ne consomment en aucun cas un produit dont ils ne sont pas sûrs.

Dans certains pays, un sigle composé d'un épi de blé barré est placé sur l'emballage des produits alimentaires industriels du commerce pour garantir au consommateur l'absence de gluten. Ce sigle n'est malheureusement pas utilisé en France.

3.2. SOURCES CACHEES DE GLUTEN

3.2.1. Problème de l'amidon

Plusieurs types d'amidon sont utilisés en industrie alimentaire et non-alimentaire.

- Les amidons de maïs, de pomme de terre, de tapioca ou de châtaigne ne posent aucun problème puisqu'à l'origine ces aliments ne contiennent pas la fraction toxique.
- Le problème se pose en revanche pour l'amidon de blé.

• L'amidon de blé

L'amidon de blé est obtenu par des procédés de séparation industriels avant d'être purifié. Cependant, quel que soit le degré de purification, l'amidon de blé renferme encore 0,3% de protéines soit environ 0,2% de gluten (30). Cette quantité de gluten est très faible mais pas absolument nulle, et c'est sur ce point que les avis sont divergents.

En effet, l'amidon étant souvent utilisé en petite quantité, sa teneur résiduelle en gluten serait apparemment suffisamment faible pour être tolérée par la majorité des malades, à condition que des quantités normales de produit soient consommées (31). Il faut noter à ce sujet que certains produits diététiques "sans gluten" sont réalisés à base d'amidon de blé.

Cependant, on ne connaît pas la quantité exacte de gliadine qui est nécessaire pour endommager la muqueuse intestinale des sujets cœliaques.

D'autre part, le seuil de sensibilité au gluten est différent pour chacun.

Il est donc recommandé aux sujets particulièrement sensibles de ne pas consommer de produits contenant de l'amidon de blé (53).

- Les amidons modifiés

Les amidons modifiés font aussi souvent partie des ingrédients de certains types de produits du commerce : ils sont utilisés comme liants ou épaississants dans les potages en boîte, les desserts préparés, les surgelés, les sauces.

Ces amidons sont obtenus par plusieurs traitements physiques ou chimiques à partir d'amidon ou de fécule alimentaire. La directive européenne régleme leur conditions d'utilisation : critère de pureté, taux d'incorporation inférieur à 5% du produit alimentaire prêt à être consommé. Leur utilisation à ce faible pourcentage et le degré de pureté de ces produits permettraient donc de les autoriser dans le régime sans gluten (29).

La prudence semble donc de rigueur quant à la consommation d'amidon.

Si l'étiquetage des ingrédients et des additifs est obligatoire, la législation n'impose pas en revanche la précision de l'origine des amidons.

En conséquence, l'A.F.D.I.A.G. déconseille vivement aux malades cœliaques de consommer des produits sur lesquels figurent seulement les mentions "amidon" ou "produits amylicés" non précisées.

Par ailleurs, il convient aussi de penser aux sources non alimentaires de gluten même si les quantités apportées paraissent minimales ; c'est le cas des hosties ainsi que de certains médicaments.

3.2.2. Médicaments contenant du gluten ou de l'amidon de blé

Les excipients ou l'enrobage de certains médicaments contiennent du gluten.

Le gluten est une substance qui présente l'avantage de n'être pas attaquée par le suc gastrique et de ne se dissoudre qu'en présence de suc pancréatique. Il peut donc être employé pour enrober les médicaments susceptibles d'irriter la muqueuse stomacale.

D'autre part, on sait que l'amidon de blé renferme du gluten, même si les quantités paraissent minimes. Or, l'amidon de blé est souvent utilisé comme excipient :

- sous forme de poudre pour diluer des principes actifs, ou dans la fabrication des comprimés en particulier, comme diluant, comme lubrifiant et comme délitant;
- sous forme d'empois comme liant dans la fabrication des comprimés.

Nous avons donc essayé de dresser une liste, la plus exhaustive possible, des médicaments susceptibles de provoquer des effets toxiques chez les malades cœliaques.

Cette liste regroupe des spécialités renfermant du gluten à des degrés divers.

Nous avons en effet consulté le CD ROM VIDAL ou EUROPHARM 1996, afin de relever les médicaments dont les excipients comportent les mentions "gluten", "farine de blé", "amidon de blé" et "amidon" (dont l'origine n'est pas précisée).

Une liste des médicaments contenant du gluten, de la farine de blé, ou de l'amidon de blé, datant de 1993, nous a été fournie par le Centre de Pharmacovigilance de LIMOGES.

L'A.F.D.I.A.G. nous a également adressé une liste de spécialités contenant du gluten ou de l'amidon de blé.

Cependant, certains laboratoires modifient leurs excipients sans préavis. La prudence reste donc de rigueur chez les médecins quant à l'examen des excipients des médicaments prescrits, ou chez les malades cœliaques lorsqu'il s'agit d'automédication.

Une liste de laboratoires s'engageant à n'utiliser ni gluten, ni amidon de blé dans leurs spécialités figure dans l'ANNEXE 5.

NOM DE SPECIALITE	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE OU COMPOSITION	FORME(S) GALENIQUE(S)	LISTE	A : AMIDON AB : AMIDON DE BLE FB : FARINE DE BLE G : GLUTEN
ABUFENE 400 mg*	bêta-alanine	cp		AB
ADENYL 60 mg*	adénosine phosphate	cp		AB
ADIAZINE*	sulfadiazine	cp	I	AB
ALLERGEFON*	carbinoxamine	cp		AB
ALLOPURINOL GNR 100 mg*	allopurinol	cp	I	AB
ALLOPURINOL GNR 300 mg*	allopurinol	cp	I	AB
ALPHACHYMOTRYPSINE CHOAY*	chymotrypsine	cp		AB
ANTALVIC*	dextropropoxyphène	cp	I	AB
ANTRIMA*	sulfadiazine+triméthoprime	cp	I	AB
APAROXAL*	phénobarbital	cp	II	AB
APEGMONE*	tiocloमारol	cp	I	AB
APHILAN*	buclizine	cp		AB
ARGINOTRI-B*	arginine, thiamine, pyridoxine, hydroxocobalamine	cp		AB
ARTANE 2 mg*	trihexyphénidyle	cp	I	AB
ARTANE 5 mg*	trihexyphénidyle	cp	I	AB
ARTANE 15 mg*	trihexyphénidyle	cp	I	AB
ASPIRINE DU RHONE*	acide acétyl salicylique	cp		AB
ATHYMIL 10 mg*	miansérine	cp	I	AB
ATHYMIL 30 mg*	miansérine	cp	I	AB
ATHYMIL 60 mg*	miansérine	cp	I	AB
ATRIUM 100*	fébarbamate, difébarbamate, phénobarbital	cp	I	AB
ATRIUM 300*	fébarbamate, difébarbamate, phénobarbital	cp	I	AB
BARCLYD 0,15 mg*	clonidine	cp	II	A
BASDENE*	benzylthio-uracile	cp		AB
BECILAN*	pyridoxine	cp		A
BELUSTINE*	lomustine	gélules	I	AB

NOM DE SPECIALITE	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE OU COMPOSITION	FORME(S) GALENIQUE(S)	LISTE	A : AMIDON AB : AMIDON DE BLE FB : FARINE DE BLE G : GLUTEN
BEVITINE*	thiamine	cp		A
BILIFLUINE*	bile, oléate de sodium	cp		G + A
BILKABY*	ménadione	cp		G
BI-PROFENID 150 mg*	kétoprofène	cp	II	AB
B.O.P.*	nébulisat d'olivier et de bouleau	cp		AB
CANTABILINE 400 mg*	hymécromone	cp		AB
CIRKAN*	rutosides	cp		AB
COLIMYCINE*	colistine	cp	I	AB
CORDIUM*	bépridil	cp	I	AB
CYNOMEL*	liothyronine	cp	II	AB
DANTRIUM*	dantrolène	gélules	I	AB
DEBRIDAT*	trimébutine	cp	II	AB
DESINTEX*	thiosulfate de sodium et de magnésium	cp		G + A
DEXAMBUTOL 250 mg*	éthambutol	cp	I	A
DEXAMBUTOL 500 mg*	éthambutol	cp	I	A
DEXAMBUTOL INH*	éthambutol, isoniazide	cp	I	A
DIAMOX*	acétazolamide	cp	II	AB
DICYNONE 250 mg*	éthamsylate	cp		AB
DICYNONE 500 mg*	éthamsylate	cp		AB
DI-HYDAN 100 mg*	phénytoïne	cp		AB
DININTEL*	clobenzorex	gélules	I	AB
DISULONE*	dapsone, oxalate de fer	cp	I	A
DOLIPRANE 500 mg*	paracétamol	cp		A
DOXYLETS 100 mg*	doxycycline	gélules	I	AB
ENOXOR 200 mg*	énoxacine	cp	I	AB
ENTECET*	enzymes digestives	cp		AB
ENTEROCALM*	sulfaguandine	cp		AB
ENTEROPATHYL*	sulfaguandine	cp		AB
EPHYDION*	éthylmorphine chlorhydrate	cp	I	AB
ESIDREX*	hydrochlorothiazide	cp	II	AB

NOM DE SPECIALITE	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE OU COMPOSITION	FORME(S) GALENIQUE(S)	LISTE	A : AMIDON AB : AMIDON DE BLE FB : FARINE DE BLE G : GLUTEN
EX'AIL VITAMINE P*	ail, rutine, chlorophylle	cp		AB
EXACYL*	acide tranexamique	cp	I	AB
FENPROPOREX DEGLAUDE ACTION PROLONGEE 20 mg*	fenproporex	cp	I	AB
FLAGENTYL 500 mg*	secnidazole	cp	I	AB
FLAGYL*	métronidazole	cp	I	AB
GARDENAL 10 mg*	phénobarbital	cp	II	AB
GARDENAL 50 mg*	phénobarbital	cp	II	AB
GARDENAL 100 mg*	phénobarbital	cp	II	AB
GLUTAMINOL B6*	acide glutamique, pyridoxine	cp		G + AB
HEBUCOL*	cyclobutyrol	cp		AB
HEPATOUM BALLONNEMENTS DIGESTIFS*	pepsine, pancréatine, diastase	cp		G
HEPT-A-MYL*	heptaminol	cp		AB
HEXACYCLINE*	tétracycline	gélules	I	AB
HEXASTAT*	altrétamine	gélules	I	AB
HYPOSULFENE*	thiosulfate de sodium	cp		G
IMOVANE*	zopiclone	cp	I	AB
INCITAL*	méfénorex	cp		A
ISOPRINOSINE*	inosine acéclobène dimépranol	cp		AB
LARGACTIL*	chlorpromazine	cp		A
LEGALON 70 mg*	silymarine	cp		AB
LIORESAL*	baclofène	cp		AB
LITOXOL*	sulfaguanidine, salicylate d'aluminium	cp		AB
LUDIOMIL*	maprotiline	cp	I	AB
LUTIONEX*	démégestone	cp	I	AB
MAB*	carbonate de magnésium, carbonate de calcium, carbonate monosodique	cp		AB
MAJEPTIL*	thiopropérazine	cp	I	A
MALOCIDE 50 mg*	pyriméthamine	cp		AB

NOM DE SPECIALITE	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE OU COMPOSITION	FORME(S) GALENIQUE(S)	LISTE	A : AMIDON AB : AMIDON DE BLE FB : FARINE DE BLE G : GLUTEN
MEPROBAMATE RICHARD*	méprobamate	cp	I	AB
METHOTREXATE ROGER BELLON*	méthotrexate	cp	I	AB
MUCITUX*	éprazinone	cp		AB
NEO-CODION adulte* et enfant*	camphosulfonate de codéine, sulfogaiacol et grindélia	cp		AB
NEPRESSOL*	dihydralazine	cp	II	AB
NEULEPTIL*	propériciazine	cp	I	A
NIVAQUINE*	chloroquine	cp		A
NIVAQUINE 300 mg*	chloroquine	cp		AB
NORDAZ 7,5 mg*	nordazépam	cp	I	AB
NORDAZ 15 mg*	nordazépam	cp	I	AB
NOZINAN*	lévomépromazine	cp	I	AB
NUCTALON*	estazolam	cp	I	AB
ORTENAL*	phénobarbital, amphétamine	cp	I	AB
PALFIUM*	dextromoramide	cp	Stup	AB
PARACETAMOL GNR*	paracétamol	cp		AB
PEFLACINE 400 mg*(28 cp et 50 cp)	péfloxacin	cp	I	AB
PEFLACINE MONODOSE 400 mg*	péfloxacin	cp	I	AB
PHENERGAN*	prométhazine	cp		A
PINDIONE*	phénindione	cp		AB
PIPORTIL*	pipotiazine	cp		A
PIPRAM*	acide pipémidique	gélules	I	AB
PIPRAM FORT*	acide pipémidique	cp	I	AB
PLANOR*	norgestriénone, éthinylestradiol	cp	I	AB
PRAZINIL*	carpipramine	cp	I	AB
PYOSTACINE 500*	pristinamycine	cp	I	AB
QUININE LAFRAN Chlorhydrate*	quinine chlorhydrate basique	cp		AB
RHONAL 500 mg*	aspirine	cp		A
RIABAL*	prifinium	cp	II	FB

NOM DE SPECIALITE	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE OU COMPOSITION	FORME(S) GALENIQUE(S)	LISTE	A : AMIDON AB : AMIDON DE BLE FB : FARINE DE BLE G : GLUTEN
RIBATRAN*	trypsine, ribonucléase, chymotrypsinogène	cp		A
RICRIDENE Gélule*	nifurzide	gélules	II	AB
RODOGYL*	spiramycine, métronidazole	cp	I	A
ROVAMYCINE Formes Orales*	spiramycine	cp	I	AB
RUBOZINC*	gluconate de zinc	gélules		AB
SECTRAL 200 mg*	acébutolol	cp	I	AB
SECTRAL 400 mg*	acébutolol	cp	I	AB
SEDASPIR*	codéine, caféine, acide acétylsalicylique	cp		A
SPASFON*	phloroglucinol	cp		AB
SPASMAVERINE*	alvérine	cp		AB
STEREOCYT*	prednimustine	gélules	I	AB
SULFARLEM 12,5 mg*	anétholtrithione	cp		AB
SULFARLEM S 25*	anétholtrithione	cp		AB
SUREPTIL*	cinnarizine, acéfylline heptaminol	cp	II	AB
SURMONTIL 25 mg*	trimipramine	cp	I	A
SURMONTIL 100 mg*	trimipramine	cp	I	A
TANGANIL*	acétylleucine	cp		A
TARDYFERON B9*	sulfate ferreux, acide folique	cp		AB
TERALITHE*	carbonate de lithium	cp	II	AB
TERCIAN*	cyamémazine	cp	I	AB
TERFLUZINE 10 mg*	trifluopérazine	cp	I	AB
TERNEURINE*	thiamine, pyridoxine, cyanocobalamine	cp		AB
TETRAMIG*	tétracycline	cp	I	AB
THERALENE*	alimémazine	cp	II	AB
THIOPHEOL*	thénoate de lithium	cp	II	AB
THIOSEDAL*	éthylmorphine, jusquiame, sulfogaïacol	cp		A
TIFOMYCINE*	chloramphénicol	cp	I	FB
TONILAX*	laxatifs anthraquinoniques	cp		G

NOM DE SPECIALITE	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE OU COMPOSITION	FORME(S) GALENIQUE(S)	LISTE	A : AMIDON AB : AMIDON DE BLE FB : FARINE DE BLE G : GLUTEN
TOPLEXIL*	oxomémazine, guaïfénésine, benzoate de sodium, paracétamol	gélules	II	AB
TOPREC*	kétoprofène	cp	II	AB
TRASIPRESSOL*	oxprénolol, dihydralazine	cp	I	AB
TRINITRINE CAFEINEE DUBOIS*	trinitrine, caféine	pilules	II	AB
TRINITRINE SIMPLE LALEUF 0,15 mg*	trinitrine	pilules	II	AB
VERRULYSE METHIONINE*	méthionine	cp		A
VIBTIL*	aubier de tilleul	cp		AB
VISCERALGINE*	tiémonium	cp	II	AB
VISCERALGINE FORTE à la noramidopyridine*	tiémonium, métamizole sodique, codéine	cp	I	AB
VITAMINE C 1000 PIERRE FABRE SANTE*	acide ascorbique	cp		AB
VOGALENE*	métopimazine	gélules, cp	I	AB

4. APPLICATION PRATIQUE

En pratique, le régime sans gluten se heurte à de nombreuses difficultés et nécessite une prise en charge attentive comportant des explications précises et renouvelées, ainsi qu'une surveillance régulière de la part des médecins et diététiciennes.

4.1. LE NOURRISSON

Ces difficultés d'application sont rarement observées chez le nourrisson à la phase initiale du régime.

- D'une part, les aliments lactés diététiques pour nourrissons du premier âge et du deuxième âge ne posent pas de problème : ils sont tous permis car ils ne contiennent pas de gluten.

- D'autre part, la réglementation impose que pour les produits infantiles - farines et petits pots - l'absence de gluten soit certifiée par la mention "sans gluten" sur l'emballage (29).

Il s'agit donc, au cours de la diversification, de veiller à ne pas introduire un produit contenant du gluten, de toujours vérifier la composition des préparations industrielles, et de n'utiliser que les farines et les petits pots homogénéisés "sans gluten" dont la large gamme assure néanmoins aux nourrissons intolérants une alimentation très variée.

4.2. L'ENFANT PLUS GRAND ET L'ADULTE

Les difficultés d'application du régime se rencontrent surtout chez l'enfant plus âgé et/ou chez l'adulte, et tiennent à différentes raisons.

a- D'une part, le gluten est présent dans l'alimentation sous deux formes :

* l'une est évidente : ce sont les produits issus directement des céréales tels que le pain, les biscuits, la pâtisserie, la semoule, les pâtes, etc, et il est aisé de faire comprendre la nécessité d'exclure ces produits de l'alimentation;

* mais le gluten existe aussi de façon masquée dans de nombreux produits alimentaires industriels dans lesquels les farines sont utilisées comme additifs (agents de texture) ou excipients, comme nous l'avons vu. L'A.F.D.I.A.G met l'accent également sur les auxiliaires technologiques renfermant du gluten. En effet, ceux-ci servent dans la fabrication du produit sans entrer dans sa composition; ils ne sont donc pas étiquetés bien qu'ils puissent être source de gluten en faible quantité.

b- D'autre part, les produits céréaliers représentent une part importante de l'alimentation dans notre société.

L'exclusion du gluten conduit donc à amputer l'alimentation d'un grand nombre de produits de consommation courante.

Il est évident que cela ne va pas sans difficulté dès que les enfants acquièrent une certaine autonomie, et notamment lorsqu'ils sont amenés à vivre en collectivité (cantines scolaires, colonies, etc...). Les enfants atteints d'intolérance au gluten sont alors soumis à des sollicitations permanentes, d'autant plus difficiles à repousser que le gluten est présent dans de nombreuses "gourmandises": pâtisseries, entremets, friandises.

Les sujets cœliaques se trouvent ainsi confrontés quotidiennement au problème de la sélection des produits alimentaires qu'ils peuvent consommer sans risque.

Et même si, à la longue, les malades finissent par bien connaître leur régime et par mieux maîtriser le choix des aliments et la préparation de leurs repas en fonction de cette intolérance, les difficultés surgissent à nouveau chaque fois qu'ils doivent prendre un repas hors du domicile. Le seul fait d'aller dans un lieu public de restauration, ou chez des personnes qui méconnaissent ce problème de maladie cœliaque, peut être source d'inquiétude, d'autant plus que chez certains, le moindre écart de régime est suivi de troubles digestifs aigus.

c- Enfin, l'élimination complète du gluten chez le grand enfant est rendue d'autant plus difficile que la réintroduction du gluten ne s'accompagne qu'inconstamment d'une récurrence des signes cliniques, même si elle entraîne une rechute des lésions histologiques.

Les patients cœliaques doivent être bien conscients de ce qu'une erreur de régime n'entraîne pas chez eux de choc anaphylactique ou de malaise, et, en général, pas non plus de troubles digestifs aigus. Il est donc difficile de leur faire admettre que des aliments cliniquement bien tolérés doivent être exclus de leur alimentation.

Ces différentes raisons expliquent pourquoi le régime sans gluten est en pratique difficile à appliquer. Il apparaît ainsi dans les diverses études à long terme que la moitié seulement des sujets atteints de maladie cœliaque parviennent à suivre rigoureusement leur régime (13).

5. AMELIORATION DU REGIME

5.1. QUELQUES CONSEILS CULINAIRES

La préparation des repas à domicile permet dans une certaine mesure un contrôle plus facile du régime sans gluten, à condition toutefois de respecter quelques règles simples.

Il s'agit d'exclure tout contact avec la chapelure, la pâte à frire et les sauces liées avec de la farine de blé, sans oublier de ne pas passer la viande et le poisson dans la farine avant de les faire cuire. Si un repas avec gluten est préparé en même temps qu'un repas sans gluten, l'A.F.D.I.A.G. recommande d'éviter d'utiliser les mêmes ustensiles.

Par ailleurs, certains produits dont la consommation est habituellement interdite chez un malade cœliaque, peuvent être confectionnés à domicile en substituant certains ingrédients à d'autres qui sont autorisés.

Il devient alors possible de réaliser des gâteaux, crêpes, crèmes et sauces avec de la farine de maïs (Maïzena®).

Le tapioca, le riz, le sarrasin ou encore la fécule de pomme de terre, permettent également l'élaboration de plats sans gluten.

Certaines préparations comme le couscous ou le taboulé se réalisent facilement avec de la semoule de maïs fine.

Il est possible de trouver de telles recettes dans tout livre de cuisine. Il existe même un livre de recettes exclusivement sans gluten (40).

Cependant, ces “astuces” culinaires restent limitées. Seuls les produits diététiques du commerce exempts de gluten permettent aux malades cœliaques de disposer de la gamme la plus large d'aliments.

5.2. PRODUITS DIETETIQUES SANS GLUTEN

Leur utilisation est indispensable dans le cadre d'un régime sans gluten.

Il s'agit soit de produits de base tels que farine sans gluten, semoule sans gluten, permettant la cuisine à domicile, soit de produits finis tels que pâtes alimentaires, biscuits, pain sans gluten, etc...

Ces produits permettent d'améliorer l'acceptabilité du régime, de fournir une alimentation variée et de satisfaire une légitime gourmandise.

5.2.1. Définition du Codex Alimentarius (12)

ALIMENTS EXEMPTS DE GLUTEN:

- a) La norme vise les aliments traités qui ont été spécialement conçus pour répondre aux besoins diététiques des personnes souffrant d'une intolérance au gluten.
- b) Définitions:

Les aliments exempts de gluten sont des produits décrits comme suit :

- ils sont composés en totalité ou en partie de céréales comme le blé, le triticale, le seigle, l'orge ou l'avoine ou leurs éléments constitutifs, qui ont été rendus “exempts de gluten”

- ou dans lesquels tout ingrédient normalement présent renfermant du “gluten” a été remplacé par d’autres ingrédients ne contenant pas de “gluten” ;

- aux fins de la norme, *l’expression “exempt de gluten” signifie que la teneur totale en azote des graines de céréales contenant du gluten utilisées pour la fabrication du produit ne dépasse pas 0,05 g par 100 g de ces graines, cette proportion étant calculée par rapport au poids sec.*

c) Les aliments exempts de gluten qui sont appelés à remplacer d’importantes denrées de base telles que la farine ou le pain doivent fournir approximativement la même quantité de vitamines et de sels minéraux que les aliments qu’ils remplacent, conformément à la législation nationale du pays où le produit est vendu.

d) Outre les mentions d’étiquetage obligatoires indiquées dans la Norme Générale pour l’étiquetage des denrées alimentaires préemballées et en plus de toute disposition spécifique stipulée dans une norme Codex couvrant l’aliment particulier considéré, les dispositions suivantes concernant l’étiquetage des “aliments exempts de gluten” sont applicables :

- la mention “exempt de gluten” doit figurer à proximité immédiate du nom du produit;

- l’étiquette doit comporter la liste complète des ingrédients énumérés par ordre décroissant selon leur proportion; toutefois, lorsque des vitamines ou des sels minéraux ont été ajoutés, ces substances doivent être énumérées dans des groupes distincts, à savoir vitamines et sels minéraux respectivement, mais il n’est pas nécessaire de les déclarer, dans ces groupes, par ordre de proportion décroissante;

- la nature et l'origine de l'amidon ou des amidons doivent être déclarées sur l'étiquette. Dans le cas d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant du gluten, *la déclaration de cet amidon doit être accompagnée de l'indication "ne contient pas plus de 0,3% de protéines dans l'extrait sec"*;

- l'étiquette doit fournir les renseignements nutritionnels suivants :

- la valeur énergétique, exprimée en calories (kcal) ou en kilojoules (kJ) et le nombre de grammes de protéines, de glucides et de lipides dans 100 grammes de l'aliment et, le cas échéant, dans une quantité spécifique (par exemple un biscuit) de l'aliment qu'il est suggéré de consommer;

- outre les autres renseignements nutritionnels requis par la législation nationale, la quantité totale, dans le produit fini, de chaque vitamine et sel minéral ajoutés conformément au paragraphe c) doit être déclaré par 100 g ainsi que par portion de l'aliment qu'il est suggéré de consommer;

- en ce qui concerne les allégations, un aliment qui satisfait aux spécifications de la norme peut être appelé "aliment exempt de gluten";

- un aliment qui ne renferme pas naturellement de gluten ne peut être appelé "exempt de gluten"; toutefois, l'étiquette d'une céréale ou d'une denrée renfermant une céréale qui ne contient naturellement pas de gluten peut porter une déclaration indiquant que cet aliment est naturellement exempt de gluten et convient aux personnes qui doivent suivre un régime sans gluten.

5.2.2. Liste des produits diététiques sans gluten

Une liste de produits diététiques spéciaux sans gluten commercialisés en France figure dans l'ANNEXE 1. Cette liste n'est pas exhaustive.

Les aliments diététiques sans gluten sont disponibles dans les pharmacies et dans certains magasins de diététique spécialisés, ou vendus par correspondance. Il s'agit de produits fabriqués en France, ou bien importés d'Italie, d'Allemagne, ou d'Angleterre. Les adresses des fabricants et/ou distributeurs figurent dans l'ANNEXE 2.

5.2.3. Analyse de la quantité résiduelle de gliadine

De nombreux problèmes subsistent dans la détermination de la gliadine. Tant que la structure exacte du peptide toxique n'est pas certaine, la meilleure méthode consiste à déterminer la teneur totale en gliadine.

Les méthodes analytiques utilisées auparavant afin de détecter la gliadine dans les produits "dits" sans gluten étaient coûteuses et peu fiables. Il existe maintenant une technique ELISA permettant une appréciation sûre des concentrations en gliadine résiduelle. Ce test est disponible en France sous la forme d'un kit (*Kit Transia*) permettant aux laboratoires de détecter la gliadine résiduelle de façon simple et fiable.

Principe de la méthode :

Le Gluten Lab-Test est un test immunoenzymatique de type sandwich direct.

Il est à noter que l'anticorps monoclonal antigliadine reconnaît spécifiquement les protéines issues du blé, du seigle, du triticale et de l'orge. Par contre, les protéines de maïs et de riz ainsi que celles de l'avoine ne sont pas reconnues par l'anticorps utilisé dans le kit.

La réaction immunoenzymatique comprend trois étapes :

1- Fixation de l'antigène gliadine sur l'anticorps immobilisé sur les parois du puits de la microplaque aboutissant à la formation d'un complexe **Ac-Ag** (30 mn).

2- Après une étape de lavage, fixation de l'anticorps antigliadine couplé à la peroxydase sur le complexe précédemment formé, aboutissant à la formation d'un nouveau complexe : **Ac-Ag-Ac-Enzyme** (30 mn).

3- Après une nouvelle étape de lavage, distribution du substrat enzymatique et développement de la coloration en présence du complexe fixé sur le support (10 mn).

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en gluten de l'échantillon.

5.2.4. Prise en charge des aliments diététiques sans gluten

Les produits diététiques sans gluten sont très coûteux; le régime sans gluten représente ainsi une charge financière supplémentaire considérable pour les malades cœliaques.

L'Association Française Des Intolérants Au Gluten n'a donc cessé de lutter pour faire obtenir aux malades cœliaques un remboursement partiel, voire mieux forfaitaire par mois de ces spécialités, et a finalement obtenu gain de cause.

D'après un arrêté ministériel du 30 avril 1996 (**ANNEXE 4**), les aliments diététiques sans gluten seront en effet pris en charge pour les patients, enfants et adultes, atteints de maladie cœliaque identifiée après biopsie digestive.

Seuls seront pris en charge les aliments “dits” sans gluten ayant reçu un numéro d’agrément de prise en charge délivré par le ministre chargé de la santé, après contrôle de leur taux de gluten et vérification de leur conformité aux seuils définis dans le *Codex Alimentarius*.

6. QUELQUES MESURES COMPLEMENTAIRES A L'EXCLUSION DU GLUTEN

6.1. EXCLUSION DU LACTOSE

A la phase initiale du régime, il peut être nécessaire de supprimer temporairement pendant quelques semaines ou mois, en plus du gluten, le lactose de l'alimentation.

En effet, l'atrophie villositaire provoquée par le gluten dans la maladie cœliaque détermine une baisse de l'activité lactasique intestinale. La maladie cœliaque est ainsi souvent associée à une intolérance secondaire au lactose chez l'enfant.

Il est donc souhaitable, en cas de diarrhées importantes chez l'enfant, de remplacer les laits contenant du lactose par des aliments diététiques lactés sans lactose et sans gluten tels que ALFARE *, GALLIAGENE *, NUTRAMIGEN *, PEPTIJUNIOR *, PREGESTIMIL * (4).

Une activité lactasique normale réapparaîtra lors de la repousse villositaire et de la reconstitution de la bordure en brosse des entérocytes (17).

6.2. SUPPLEMENTATION

Il est également nécessaire à la phase initiale du régime de corriger les carences diverses dues à la malabsorption intestinale secondaire aux altérations structurales de la muqueuse.

A l'exclusion du gluten, il convient donc d'associer une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K), en folates et en oligoéléments (fer, zinc, cuivre) (29).

Enfin, dans certains cas rares, la sévérité de l'anorexie, la précarité de l'état nutritionnel et l'importance de la diarrhée justifient la mise en place d'une assistance nutritionnelle de 3 à 6 semaines par alimentation entérale continue, ou, lorsque celle-ci est mal tolérée, par nutrition parentérale totale (16).

CONCLUSION

Plus d'un siècle après la première description de l'"affection cœliaque" par Samuel GEE, la maladie cœliaque reste toujours d'actualité.

La présentation clinique de cette maladie est très variable; cette notion avait d'ailleurs été bien reconnue en 1970 dans les critères de l'E.S.P.G.A.N. qui précisait que le diagnostic ne peut se fonder sur la seule symptomatologie. Certains patients présentent des symptômes mineurs et non spécifiques ou sont complètement asymptomatiques. Ces formes atypiques et mal connues de maladies cœliaques latentes ou silencieuses peuvent être dépistées par la combinaison de tests sérologiques.

Dans tous les cas, le diagnostic ne saurait être porté sans l'étude de la muqueuse intestinale objectivant les lésions histologiques.

L'atrophie villositaire n'est cependant pas suffisamment spécifique : c'est la normalisation de la morphologie de la muqueuse intestinale après suppression du gluten de l'alimentation qui permet de confirmer le diagnostic.

La réintroduction du gluten et la réalisation systématique d'une troisième biopsie mettant en évidence la permanence de l'intolérance au gluten semblent actuellement controversées. L'ensemble de la procédure ne serait plus nécessaire au diagnostic de maladie cœliaque, en particulier après l'âge de 2 ans, si les données de la biopsie initiale sont caractéristiques et si la suppression du gluten du régime entraîne une rémission complète (47) (51) (68). L'utilisation des AGA, ARA et EMA, s'ils sont nettement positifs à la phase initiale puis se négativent sous régime d'exclusion, sont un argument supplémentaire important.

La physiopathologie de la maladie cœliaque reste toujours une énigme; cependant, les facteurs immunologiques humoraux et cellulaires ont été démontrés comme jouant un rôle prépondérant. Les facteurs génétiques semblent quant à eux déterminants puisque l'association de la maladie cœliaque avec des gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité sur le chromosome 6 est très étroite.

Le risque de dégénérescence maligne de la maladie cœliaque est également un sujet de préoccupation permanente pour les pédiatres et les gastroentérologues. Aucune publication ne peut à l'heure actuelle faire état d'un effet préventif réel du régime sans gluten institué dès la découverte de la maladie et poursuivi sans erreur dans l'enfance et à l'âge adulte. La recherche est actuellement à la mise au point de marqueurs biologiques tumoraux fiables permettant de surveiller régulièrement ces patients.

Les progrès récents concernent aussi la recherche de la région ou de la séquence peptidique responsable de la toxicité du gluten.

Les tests de toxicité pratiqués avec des fractions précises de gliadine et avec différents peptides synthétiques homologues à des séquences de gliadine de type α ont révélé notamment deux séquences toxiques communes : Pro-Ser-Glu-Glu et Glu-Glu-Glu-Pro. Bien que ces séquences ne suffisent pas à elles seules pour déterminer l'activité toxique, elles représentent un point de départ pour d'autres investigations.

Ces recherches sont d'un intérêt considérable dans la mesure où elles permettent aussi d'envisager une perspective d'avenir pour la maladie cœliaque. La détermination exacte de la fraction toxique soulève en effet la possibilité éventuelle d'une future manipulation du génome du blé, afin de tenter de développer de nouvelles céréales graminées dotées des propriétés du blé mais dépourvues de toxicité chez les patients cœliaques.

En attendant une telle éventualité, l'exclusion totale du gluten est actuellement le seul traitement de cette maladie dont le mécanisme exact reste une énigme.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **A.F.D.I.A.G.: Association Française Des Intolérants Au Gluten.**
Liste des produits autorisés, 6ème édition, Septembre 1995.
Siège social : 11 Villa Thoréton, 75 015 Paris.
- 2- **ALAIS C., LINDEN G.**
Biochimie alimentaire.
Paris, Masson, 1987, p.125-132.
- 3- **ANSALDI-BALOCCO N., MALORGIO E., FAUSSONE D.**
Hydrogen breath test in coeliac disease : relationship to histological changes in jejunal mucosa.
Minerva-Pediatr., 1994, 46, n°12, p.569-574.
- 4- **AUJARD Y., AUTRET E., LENOIR G.**
Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques.
Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1992, p.364-368.
- 5- **AURICCHIO S., GRECO L., TRONCONE R.**
Gluten-sensitive enteropathy in childhood.
Pediatr. Clin. North Am., 1988, 35, p.157-187.
- 6- **BRANTZAEG P., HALSTENSEN T.S., KETT K. et al.**
Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa : humoral immunity and intraepithelial lymphocytes.
Gastroenterology, 1989, 97, p.1562-1584.
- 7- **BURGIN-WOLFF A., GAZE H., HADZISELIMOVIC F. et al.**
Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease.
Arch. Dis. Child., 1991, n°66, p.941-947.
- 8- **CATASSI C., RATSCH I.M., FABIANI E., ROSSINI M., BORDICCHIA F.**
Coeliac disease in the year 2000 : exploring the iceberg.
The lancet, 1994, 343, p.200-203.
- 9- **CHALLACOMBE D.N.**
Screening tests for coeliac disease.
Arch. Dis. Child., 1995, 73, n°1, p.3-4.

- 10- **CHEFTEL J.C., CUQ J.L., LORIENT D.**
Protéines alimentaires.
Paris, Lavoisier Tech. et Doc., 1985, p.204-219.
- 11- **CICLITERA P.J., EVANS D.J., FAGG N.L.K. et al.**
Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients.
Clinical Science, 1984, n°66, p.357-364.
- 12- **CODEX ALIMENTARIUS.**
Version abrégée 1989.
Division 15, Aliments diététiques ou de régime.
Aliments exempts de gluten (Codex Stan 118-1981).
- 13- **COLACO J., EGAN-MITCHELL B., STEVENS F.M. et al.**
Compliance with gluten-free diet in coeliac disease.
Arch. Dis. Child., 1987, n°62, p.706-708.
- 14- **COOPER B.T., HOLMES G.K.T., FERGUSON R., COOKE W.T.**
Coeliac disease and malignancy.
Medicine, 1980, 59, p.249-261.
- 15- **CORNELL H.J., MOTHESS T.**
The activity of wheat gliadin peptides in in-vitro assays for coeliac disease.
Biochimica et Biophysica Acta, 1993, n°1181, p.169-173.
- 16- **COSNES J., LE QUINTREC Y.**
Maladie coeliaque de l'adulte.
Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Gastro-Entérologie, 9053 A20.
Paris, Editions Techniques, 1990, p.1-5.
- 17- **COURPOTIN C., FERRE P., GIRARDET J.P.**
Alimentation de l'enfant malade.
Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1992, p.24-43.
- 18- **DE RITIS G., AURICCHIO S., JONES H.W. et al.**
In vitro (organ culture) studies of the toxicity of specific A-gliadin peptides in coeliac disease.
Gastroenterology, 1988, n°94, p.41-49.
- 19- **DESJEUX J.F., TOUHAMI M.**
Alimentation, Génétique et Santé de l'enfant.
Paris, Editions L'Harmattan, 1994, p.83-97 et 105-121.

- 20- **DEVERY J.M., BENDER V., PENTILLA I., SKERRITT J.H.**
Identification of reactive synthetic gliadin peptides specific for coeliac disease.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1991, n°95, p.356-362.
- 21- **ELLIS H.J., DOYLE A.P., DAY P., WIESER H., CICLITIRA P.J.**
Demonstration of the presence of coeliac-activating gliadin-like epitopes in malted barley.
Int. Arch. Allergy Immunol., 1994, 104, n°3, p.308-310.
- 22- **FALCHUK Z.M., NELSON D.L., KATZ A.J. et al.**
Gluten sensitive enteropathy : influence of histocompatibility type on gluten sensitivity in vitro.
Journal of Clinical Investigation, 1980, n°66, p.227-233.
- 23- **F.A.O.**
F.A.O. Commodity review and outlook 1990-91.
Rome, F.A.O., 1991, p.60-64.
- 24- **FOUET P.**
Gastro-Entérologie, 2ème édition.
Paris, Masson, 1983, p.151-153.
- 25- **FREXINOS J.**
Hépatogastro-Entérologie Clinique.
Paris, Masson, 1991, p.136-148 et 166-169.
- 26- **FRY L.**
Dermatitis herpetiformis.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1995, 9, n°2, p.371-393.
- 27- **GHISOLFI J., DUMAS R.**
Pédiatrie. Pathologie digestive. Néphrologie.
Villeurbanne, Simep, 1986, p.1346-1352.
- 28- **GHISOLFI J., OLIVES J.P.**
L'évolution à long terme de la maladie coeliaque.
Pédiatrie, 1990, 45, p.347-349.
- 29- **GIRARDET J.P., LE BARS M.A.**
Régime sans gluten chez l'enfant.
Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Pédiatrie, 4002 H30.
Paris, Editions Techniques, 1992, p.1-4.

- 30- **GODON B.**
Biotransformation des produits céréaliers.
Paris, Technique et Documentation, I.N.R.A., 1991, p.9-16, 49-60 et 130-136.
- 31- **HEKKENS W.T.**
La toxicité des prolamines du blé.
Annales Nestlé, 1993, 51, n°2, p.53-61.
- 32- **HERMIER M., DESCOS B.**
Les diarrhées chroniques du nourrisson et de l'enfant.
Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Pédiatrie, 4014 P10.
Paris, Editions Techniques, 1989, p.8-10.
- 33- **HOLMES G.K.T.**
Maladie cœliaque et malignité.
Annales Nestlé, 1993, 51, n°2, p.70-79.
- 34- **HOLMES G.K.T., PRIOR P., LANE M.R. et al.**
Malignancy in coeliac disease. Effect of a gluten-free diet.
Gut, 1989, 30, p.333-338.
- 35- **JANATUINEN E.K., PIKKARAINEN P.H., KEMPPAINEN T.A.,
KOSMA V.M., JARVINEN R.M.**
A comparison of diets with and without oats in adults with coeliac disease.
N. Engl. J. Med., 1995, 333, n°16, p.1033-1037.
- 36- **JOS J., DE TAND M.F., ARNAUD-BATTANDIER F. et al.**
Separation of pure toxic peptides from a β - gliadin subfraction using High-Performance
Liquid Chromatography.
Clinica et Chimica Acta, 1983, n°134, p.189-198.
- 37- **Journal Officiel de la République Française du 18 Mai 1996.**
p.7485-7486.
- 38- **KAGNOFF M.F., AUSTIN R.K., HUBERT J.J., BERNARDIN J.E.,
KASARDA D.D.**
Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease.
J. Exp. Med., 1984, n°160, p.1544-1557.

- 39- **KONTAKOU M., PRZEMIOSLO R.T., STURGESS R.P., LIMB G.A., ELLIS H.J., DAY P., CICLITIRA P.J.**
Cytokine mRNA expression in the mucosa of treated coeliac patients after wheat peptide challenge.
Gut, 1995, 37, n°1, p.52-57.
- 40- **LEFERS-DUPAC P.**
230 recettes spéciales pour intolérants au gluten.
Paris, Editions J. Grancher, 1982.
- 41- **MAKI M.**
The humoral immune system in coeliac disease.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1995, 9, n°2, p.231-249.
- 42- **MAKI M., HALLSTROM O., MARTTINEN A. et al.**
Screening tools for use in coeliac disease.
In : **AURICCHIO S., VISAKORPI J.K.**- Common food intolerance 1 : Epidemiology of coeliac disease.
Basel, Karger, 1992, p.93-104.
- 43- **MAKI M., HOLM K., KOSKIMIES S., VISAKORPI J.K.**
Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease.
Arch. Dis. Child., 1990, n°65, p.1137-1141.
- 44- **MANUEL MERCK 1994, 2ème édition**
Paris, Editions d'Après.
- 45- **MARSH M.N.**
The immunopathology of the small intestinal reaction in gluten-sensitivity.
Immunol. Invest., 1989, 18, p.509-531.
- 46- **MIGNON M.**
Gastro-Entérologie.
Paris, Ellipses, 1992, p.83-91, 494-508.
- 47- **MISRA S., AMENT M.E.**
Diagnostic of coeliac sprue in 1994.
Gastroenterol. Clin. North Am., 1995, 24, n°1, p.133-143.
- 48- **MOUGENOT J.F.**
Maladie cœliaque : le résultat de l'exclusion du gluten de l'alimentation est spectaculaire
Le quotidien du médecin, 1996, n°5801, p.12.

- 49- **MURCH S., WALKER-SMITH J.**
L'immunologie de la maladie cœliaque.
Annales Nestlé, 1993, 51 n°2, p.62-69.
- 50- **NAVARRO J., SCHMITZ J.**
Gastro-Entérologie Pédiatrique.
Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1988, p.212-225.
- 51- **OLIVES J.P., GHISOLFI J.**
Données récentes sur la maladie cœliaque.
Annales de Pédiatrie, 1996, 43, n°3, p.224-231.
- 52- **OLIVES J.P., LE TALLEC C., GHISOLFI J.**
Etude épidémiologique de la maladie cœliaque dans la région Midi-Pyrénées.
Gastro-Entérol. Clin. Biol., 1992, 16, A4.
- 53- **POLONOVSKI C., VOYER M., CHAUMEIL J.C., COURPOTIN C.**
Nutrition et renutrition en pratique pédiatrique.
Paris, Expansion Scientifique Française, 1992, p.453-460.
- 54- **POTET F.**
Histopathologie du tube digestif, 2ème édition.
Paris, Masson, 1987, p.119-122.
- 55- **RAMBAUD J.C., YORAM BOUHNİK.**
Le livre de l'interne, Gastro-entérologie.
Paris, Flammarion, 1994, p.247-250.
- 56- **SALTZMAN J.R., CLIFFORD B.D.**
Identification of the triggers of coeliac sprue.
Nutrition Reviews, 1994, 52, n°9, p.317-319.
- 57- **SCHMITZ J.**
Allergie au gluten.
Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 1996, 36, n°2, p.176-180.
- 58- **SHIDRAWI R.G., PRZEMIOSLO R., DAVIS D.R., TIGHE M.R.,
CICLITIRA P.J.**
Pitfalls in diagnosing coeliac disease.
J. Clin. Pathol., 1994, 47, n°8, p.693-694.

- 59- **STEVENS A., LOWE J.**
Histologie.
Paris, Editions Pradel, 1993, p.165-170.
- 60- **STOKES P.L., PRIOR P., SORAHAN T.M., MC WALTER R.J.,
WATERHOUSE J.A.H., COOKE W.T.**
Malignancy in relatives of patients with coeliac disease.
Br. J. Prev. Soc. Med., 1976, n°30, p.17-21.
- 61- **STURGESS R., DAY P., ELLIS H.J. et al.**
Wheat peptide challenge in coeliac disease.
Lancet, 1994, 343, p.758-761.
- 62- **SWINSON C.M., SLAVIN G., COLES E.C., BOOTH C.C.**
Coeliac disease and malignancy.
Lancet, 1983, 1, p.111-115.
- 63- **TATHAM A.S., MARSH M.N., WIESER H., SHEWRY P.R.**
Conformational studies of peptides corresponding to the coeliac activating regions of
wheat alpha-gliadin.
Biochemical Journal, 1990, n°270, p.313-318.
- 64- **TIGHE M.R., CICLITIRA P.J.**
The gluten-host interaction.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1995, 9, n°2, p.211-230.
- 65- **TREJDOSIEWICZ L.K., HOWDLE P.D.**
T. cell responses and cellular immunity in coeliac disease.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1995, 9, n°2, p.251-272.
- 66- **TRONCONE R., FERGUSON A.**
Antigliadin antibodies.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1991, n°12, p.150-158.
- 67- **VIDAL 1996, 72ème édition**
Paris, Editions du Vidal.
- 68- **VISAKORPI J.**
Le diagnostic de la maladie coeliaque.
Annales Nestlé, 1993, 51, n°2, p.45-52.

- 69- **WALKER-SMITH J.A., GUANDALINI S., SCHMITZ J. et al.**
Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology And Nutrition.
Arch. Dis. Child., 1990, n°65, p.909-911.
- 70- **WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H., DICKE W.K.**
Coeliac disease.
Adv. Pediat., 1957, n°9, p.277-318.
- 71- **WIESER H.**
The precipitating factor in coeliac disease.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1995, 9, n°2, p.191-207.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES PRODUITS SANS GLUTEN

CATEGORIES de PRODUITS	DENOMINATION ou MARQUE
BISCOTTES	<ul style="list-style-type: none"> • APROTEN biscottes • HAMMER MUHLE biscottes, cracottes • RIESAL biscottes • SCHAR biscottes • VALPIFORM petits grillés, biscottes
BISCUITS GATEAUX TOASTS	<ul style="list-style-type: none"> • AGLUTELLA gaufrettes à la vanille • APROTEN biscuits, toasts • BI AGLUT toasts, biscuits (abricot, agrumes et pépites de chocolat), biscuits Les Frolles, crackers • GLUTAFIN biscuits • GLUTANO biscuits (maïs, maïs-chocolat, maïs-abricot), gaufrettes (maïs, citron, cacao), barres noisettes, gâteaux (maïs-noisettes, maïs-chocolat) • GLUTENEX biscuits • HAMMER MUHLE gaufrettes (aux fruits, au maïs), biscuits (maïs, chocolat) • KINGSMILL cookies (cannelle, orange, chocolat, noix de coco) • LOPROFIN biscuits, gaufrettes • RIESAL toasts, biscuits (chocolat, vanille, citron, à la cuillère) • SANAVI biscuits, galettes, Rosceli, Negritos, Celigall, Delicias (fraise ou chocolat) • SCHAR toasts, grissini / crackers, savoïardi, brioches, biscuits aux noisettes, gaufrettes aux noisettes • TARANIS pain d'épices • VALPIFORM sablés, sablés au chocolat, cookies, assortiments de petits fours

ANNEXE i : LISTE DES PRODUITS SANS GLUTEN (SUITE)

CATEGORIES de PRODUITS	DENOMINATION ou MARQUE
ENTREMETS	<ul style="list-style-type: none"> • TARANIS (framboise, café, chocolat, passion, vanille, orange)
FARINES POUR PAIN ET PATISSERIE	<ul style="list-style-type: none"> • APROTEN farine pour gâteaux, farine pour pâte à pain • BJORG farine de sarrazin • GLUTAFIN farine blanche, farine complète • HAMMER MUHLE farine pour pain / pâtisserie • KINGSMILL Rice bread mix : mélange pour pain et pâtisserie, KINGSMILL Unimix : mélange pour pain et pâtisserie • RIESAL farine • SANAVI mélange pour pain et pâtisserie • SCHAR farine complète Vital, Mix A préparation pour gâteaux, Mix B préparation pour pain • VALPIFORM préparation pour pâtisserie et mélange panifiable
PAINS	<ul style="list-style-type: none"> • GLUTAFIN pain de mie • GLUTANO pain complet, pain à cuire • HAMMER MUHLE baguette, pain • SCHAR pain, panini, baguettes, fonds de pizza à garnir • RIESAL pain • ROTI pain biologique au levain • VALPIFORM pain sans gluten, pain sans gluten aux fibres, pain de mie pain hypoprotidique, boule de campagne, fond de pizza

ANNEXE 1 : LISTE DES PRODUITS SANS GLUTEN (SUITE)

CATEGORIES de PRODUITS	DENOMINATION ou MARQUE
PATES	<ul style="list-style-type: none"> • AGLUTELLA fusilli, rigatini, spaghetti, tagliatelles • APROTEN rigatini, anellini, penne, fusilli, spaghetti, tagliatelles • GLUTAFIN macaroni, pâtes torsadées, spaghetti, vermicelle • GLUTANO rigatini, spirales, tagliatelles, spaghetti, • HAMMER MUHLE coquilles, macaroni, spaghetti, torsades, vermicelle • LOPROFIN pâtes torsadées, spaghetti • RIESAL coquillettes • SCHAR anellini, ditali, fusilli, penne, spaghetti, lasagnes • TARANIS spaghetti, coquilles, fusilli, macaroni
POTAGES	<ul style="list-style-type: none"> • NUTRI 3 A potage crème de légumes, crèmes de poulet • ORASTEL potage crème de légumes, pot-au-feu, velouté de tomates • TARANIS soupe poireaux/pommes de terre, tomates, poissons, béarnaise, crème de champignons
PUREES	<ul style="list-style-type: none"> • TARANIS purée poireaux/pommes de terre, carottes/pommes de terre, navets/pommes de terre
SEMOULES	<ul style="list-style-type: none"> • AGLUTELLA semoule • RIEASAL semoule • TARANIS couscous/semoule
DIVERS	<ul style="list-style-type: none"> • BJORG galettes de riz complet, galettes de riz au soja • GLUTENO muesli • TARANIS Magic mix

ANNEXE 2 : ADRESSES DE FABRICANTS OU DISTRIBUTEURS

• DISTRIBORG

217, chemin du Grand Revoyet

69 561 SAINT GENIS LAVAL CEDEX

Tél. 04.72.67.10.20 - Fax 04.72.67.10.57 - ou Tél. 04.72.67.10.60 (Diététicienne).

Service de vente par correspondance de 9 marques - Aglutella, Aproten, Bi-Aglut, Bjorg, Glutenex, Hammer Muhle, Riesal, Roti et Valpiform - par : **FLEURANCE DIFFUSION** BP 46, 32 500 FLEURANCE.

• LE MOULIN DU PONT

6, rue du Trésor

75 004 PARIS

Tél. 04.44.61.87.18 - Fax 04.44.61.87.10

Vente par correspondance et au magasin des marques Aglutella, Aproten, Bi-Aglut, Glutano, Kingsmill, Liga, Riesal, Sanavi, Schar, Taranis et Valpiform.

• PUR ALIMENT

46, rue J. Giraudoux

BP 26 - 67 200 STRASBOURG

Tél. 03.88.29.07.05

Importateur de produits allemands Drei-Pauly et notamment de la gamme Glutano.

• SCHAR DIETETIQUE

BP 221 - 67 506 HAGUENEAU CEDEX

Tél. 03.88.93.42.59

Distributeur de produits italiens. Vente au magasin mais pas par correspondance.

• **TARANIS**

6 rue du trésor

75 004 PARIS

Tél. 01.44.61.87.17

Distributeur des produits Kingsmill, Sanavi et Taranis.

• **VALPI FORM**

1, Square du Docteur labori

ZAC Mercières

60 200 COMPIEGNES

Première société française spécialisée dans la fabrication et la commercialisation de produits exempts de gluten et hypoprotéinés Valpiform. Distributeur des produits anglais de la gamme Glutafin (sans gluten) et de la gamme Loprofin (sans gluten et hypoprotéinés) et des produits allemands Hammer Mühle.

ANNEXE 3 : OFFRES DE SERVICE

• A.F.D.I.A.G.: ASSOCIATION FRANCAISE DES INTOLERANTS AU GLUTEN

11 Villa Thoréton

75 015 PARIS

Tél. 01.45.54.71.23 - Fax 01.45.54.71.43

Publie un guide alimentaire pour un régime sans gluten, une liste des produits autorisés, informe sur les spécialités diététiques commercialisées en France et est à la disposition des malades cœliaques pour tous conseils et renseignements.

Sa lutte pour faire obtenir aux enfants et adultes cœliaques une prise en charge par la sécurité sociale des spécialités diététiques sans gluten a eu gain de cause très récemment : les aliments diététiques sans gluten ayant reçu un numéro d'agrément bénéficient d'un remboursement forfaitaire par mois (ANNEXE 4).

• Les diététiciennes de FLEURANCE DIFFUSION, DISTRIBORG, VALPIFORM et LE MOULIN DU PONT se tiennent également à la disposition des médecins ou des familles.

ANNEXE 4 : ARRETE DU 30 AVRIL 1996 modifiant le chapitre III du titre 1er du tarif interministériel des prestations sanitaires et relatif aux aliments diététiques sans gluten.

(Journal Officiel de la République Française du 18 mai 1996)

NOMENCLATURES	TARIFS (en francs)	
	H.T.	T.T.C.
<p>103N02 Aliments diététiques sans gluten. Ils sont pris en charge pour les patients, enfants et adultes, atteints de maladie coeliaque, identifiée, après biopsie digestive, comme maladie de longue durée et nécessitant des soins continus de plus de six mois conformément à l'article L.324-1 du code de la sécurité sociale.</p> <p>Seuls sont pris en charge les aliments « dits » sans gluten ayant reçu un numéro d'agrément de prise en charge délivré par le ministre chargé de la santé, après contrôle de leur taux de gluten et vérification de leur conformité aux seuils définis dans le <i>Codex Alimentarius</i>.</p> <p>La prise en charge est assurée dans la limite de 220 F T.T.C. par mois pour les enfants jusqu'à leur dixième anniversaire, et de 300 F T.T.C. par mois au-delà de cet âge.</p> <p>La prise en charge est assurée, sur présentation des étiquettes détachables autocollantes figurant sur le conditionnement et décrites ci-après, pour les produits suivants :</p>		
103N02.1 Farine sans gluten, participation à l'achat, par 100 g de farine.....	2,79	2,95
103N02.2 Pain sans gluten, participation à l'achat, par 100 g de pain.....	2,98	3,15
103N02.3 Pâtes sans gluten, participation à l'achat, pour 100 g de poids sec de pâtes.....	3,50	3,70
103N02.4 Biscuits sans gluten, participation à l'achat, pour 100 g de biscuits.....	7,84	8,30
<p>Pour la prise en charge, les aliments sans gluten sont fournis avec une étiquette détachable autocollante. L'étiquette doit comporter les mentions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la désignation générique du produit ; - le code du T.I.P.S. complet (chiffres et lettre) ; - le numéro d'agrément de prise en charge ; - le tarif de responsabilité T.T.C. ; - le cas échéant, le prix de vente public conseillé T.T.C. <p>Le distributeur final mentionne sur cette étiquette le prix de vente public T.T.C.</p>		

**ANNEXE 5 : LISTE DES LABORATOIRES N'UTILISANT NI GLUTEN, NI
AMIDON DE BLE DANS LEURS SPECIALITES.**

(d'après les données de l'A.F.D.I.A.G. de Juillet 1995).

ASTA - MEDICA

BAYER Pharma

BIOLOGIQUES de l'Ile de France

BIOTHERAPIE

BOEHRINGER INGELHEIM

BOIRON

CRINEX

GLAXO

HOECHST

INNOTHERA

JANSSEN

KNOLL

LEDERLE

LEO

LESOURD

MERAM

NEGMA

PARKER - DAVIS

PFIZER

PHARMAFARM

ROCHE NICOLAS

SANDOZ

SARGET - PHARMA

SCHERRING

SCHERRING PLOUGH

SEARLE

SERVIER

UPJOHN

WARNER

WELLCOME.

TABLE DES MATIERES

PLAN	9
INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : LA MALADIE CŒLIAQUE	16
1. NOTIONS DE FREQUENCE ET D'EPIDEMIOLOGIE	17
2. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'UN SYNDROME DE MALABSORPTION	19
2.1. AGES ET CIRCONSTANCES DE SURVENUE	19
2.2. INTOLERANCE AU GLUTEN CHEZ LE NOURRISSON ET LE JEUNE ENFANT	20
2.2.1. Symptômes digestifs	21
2.2.2. Troubles du comportement	22
2.2.3. Syndrome carenciel	22
2.3. EVOLUTION CHEZ L'ENFANT PLUS GRAND	24
2.3.1. Retard statural	25
2.3.2. Anémie	26
2.3.3. Défaut de minéralisation	27
2.4. MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE	27
2.4.1. Symptômes digestifs	28
2.4.2. Troubles carenciels	28
2.4.3. Autres manifestations	30
2.5. MISE EN EVIDENCE DE LA MALABSORPTION INTESTINALE	31
2.5.1. Tests traditionnels	31
2.5.2. Examens plus récents	33
3. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE D'UNE ATROPHIE VILLOSITAIRE	34
3.1. QUELQUES RAPPELS SUR L'INTESTIN GRELE	34
3.1.1. Structure pariétale	34

a. Aspect général	34
b. Variations régionales	37
3.1.2. Fonctions	38
3.2. LESIONS DE LA MUQUEUSE INTESTINALE CÛLIAQUE	39
3.2.1. Aspect macroscopique endoscopique	39
3.2.2. Analyse histologique	40
3.2.3. Biopsie intestinale	44
3.2.4. Cas particulier : la maladie cœliaque latente	46
4. IMMUNOLOGIE DE LA MALADIE CÛLIAQUE	47
4.1. PREDISPOSITION GENETIQUE A LA MALADIE	47
4.1.1. Notion de base héréditaire	47
4.1.2. Association avec le complexe CMH / HLA	48
4.2. IMMUNITE CELLULAIRE	50
4.2.1. Lymphocytes Intra-Epithéiaux (IEL)	51
4.2.2. Lymphocytes de la Lamina Propria (LPL)	52
4.3. IMMUNITE HUMORALE	53
4.3.1. Formation des anticorps	53
4.3.2. Anticorps antigliadine (AGA)	54
4.3.3. Autoanticorps tissulaires: Antiréticuline (ARA), Antiendomysium (EMA) et Antijéjunum (JAB)	56
a. Anticorps antiréticuline (ARA)	56
b. Anticorps antiendomysium (EMA)	57
c. Anticorps antijéjunum (JAB)	58
4.4. ASSOCIATION AVEC D'AUTRES MALADIES	59
5. MALADIE CÛLIAQUE ET MALIGNITE	62
5.1. LE LYMPHOME	63
5.1.1. Clinique	64
5.1.2. Diagnostic	65
5.1.3. Anatomie-Pathologie	66
5.2. CARCINOME DE L'INTESTIN GRELE	67
5.2.1. Clinique	67
5.2.2. Diagnostic	67

5.3. ETIOLOGIE DE LA DEGENERESCENCE MALIGNNE DANS LA MALADIE CŒLIAQUE	68
5.4. CAS PARTICULIERS	69
DEUXIEME PARTIE : LA TOXICITE DU GLUTEN	71
1. LES GRAINS DE CEREALES	73
1.1. GENERALITES	73
1.2. COMPOSITION DU GRAIN DE BLE	74
1.2.1. L'amidon	74
1.2.2. Les protéines	74
2. LES PROTEINES DU GLUTEN DE BLE	76
2.1. CARACTERISTIQUES DU GLUTEN	76
2.2. BIOCHIMIE DES PROLAMINES DU BLE	78
2.2.1. Les prolamines riches en soufre	80
2.2.2. Les prolamines pauvres en soufre	82
2.2.3. Les prolamines de haut poids moléculaire	83
2.3. ANALOGIES AVEC D'AUTRES CEREALES	84
3. RECHERCHE DU FACTEUR TOXIQUE	86
3.1. DEMONSTRATION DE LA TOXICITE	86
3.2. SEQUENCES PEPTIDIQUES TESTEES	87
3.2.1. Fractions de gliadine	87
3.2.2. Peptides synthétiques	89
3.3. MECANISME TOXIQUE	91

TROISIEME PARTIE : LE REGIME SANS GLUTEN	94
1. EFFETS DE L'EXCLUSION DU GLUTEN	95
1.1. EFFETS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	95
1.2. EFFETS HISTOLOGIQUES	98
1.3. EFFETS SUR LES TESTS SEROLOGIQUES	98
1.4. EFFETS SUR LE RISQUE DE DEGENERESCENCE MALIGNNE	99
2. REINTRODUCTION DU GLUTEN	101
2.1. INTERET DE L'EPREUVE DE RECHUTE	101
2.2. MODALITES ET EVOLUTIONS	103
3. PRINCIPE DU REGIME SANS GLUTEN	105
3.1. ALIMENTS AUTORISES ET ALIMENTS INTERDITS	105
3.2. SOURCES CACHEES DE GLUTEN	111
3.2.1. Problème de l'amidon	111
3.2.2. Médicaments contenant du gluten ou de l'amidon de blé	113
4. APPLICATION PRATIQUE	121
4.1. LE NOURRISSON	121
4.2. L'ENFANT PLUS GRAND ET L'ADULTE	122
5. AMELIORATION DU REGIME	124
5.1. QUELQUES CONSEILS CULINAIRES	124
5.2. PRODUITS DIETETIQUES SANS GLUTEN	125
5.2.1. Définition du <i>Codex Alimentarius</i>	125
5.2.2. Liste des produits diététiques sans gluten	128
5.2.3. Analyse de la quantité résiduelle de gliadine	128
5.2.4. Prise en charge des aliments diététiques sans gluten	129

6. QUELQUES MESURES COMPLEMENTAIRES A L'EXCLUSION DU GLUTEN	131
6.1. EXCLUSION DU LACTOSE	131
6.2. SUPPLEMENTATION	131
CONCLUSION	133
BIBLIOGRAPHIE	136
ANNEXES	145

BON A IMPRIMER No 49

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

COIGNOUX (Nathalie). - ACTUALITE DE LA MALADIE CŒLIAQUE. PRIORITE AU REGIME SANS GLUTEN. - 160 f.; ill.; tabl.
(Thèse : Pharm.; Limoges; 1996)

RESUME :

La maladie cœliaque est une intolérance permanente au gluten ou, plus exactement, aux fractions prolamines du blé, du seigle, de l'orge et probablement de l'avoine. Elle est caractérisée par une malabsorption liée à une atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse de l'intestin grêle. Cette affection apparaît essentiellement lors de l'introduction des farines chez le nourrisson, mais elle peut aussi être diagnostiquée tard chez l'adulte.

Les avancées récentes qui font l'actualité de la maladie cœliaque concernent notamment sa physiopathologie (et tout particulièrement la prédisposition génétique ainsi que les facteurs humoraux et cellulaires), le risque de dégénérescence maligne et, enfin, la recherche de la séquence peptidique toxique de la gliadine du blé. Des questions importantes restent cependant encore en suspens, notamment celles relatives aux mécanismes du déclenchement de la maladie.

Le régime sans gluten est actuellement le seul traitement de cette affection; sa durée est en principe définitive et son acceptation à long terme souvent difficile.

MOTS CLES :

- Cœliaque (maladie).
- Gluten : intolérance.
- Gliadine.
- Prolamines.
- Régime.
- Malabsorption.
- Atrophie villositaire.

JURY : Président : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.

Juges : Madame A. BROSSET, Docteur en Médecine.
Madame A.-M. DESMAISON, Maître de Conférences.
Monsieur J.-L. NOIZAT, Docteur en Pharmacie.