



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 Avril 2016, sur un sujet dédié à :

PLACE DE LA MICRONUTRITION DANS LA PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE DES PATIENTS POUR LESQUELS LE GLUTEN EST DECONSEILLE
--

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par THOMAS Maxime

né le 16 Novembre 1989 à Virton (Belgique)

Membres du Jury

Président et co-Directeur :	Pr. Béatrice FAIVRE,	Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie, UL
Directeur de thèse :	Dr. François BOOB,	Pharmacien Officinal
Juges :	Dr. Emilie VELOT,	Maître de Conférences, UL
	Dr. Marie Thérèse WETTA,	Pharmacien Officinal

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique

Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A ma présidente de jury et co-directrice de thèse,

Professeur Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la co-direction ainsi que de présider le jury de ma thèse. Pour votre sympathie et votre enseignement, veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude et de mon plus profond respect.

A mon directeur de thèse,

Docteur François BOOB, Pharmacien officinal,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Pour votre disponibilité et votre sympathie, veuillez trouver ici l'expression de mes plus profonds remerciements et de ma plus grande gratitude.

A mes juges,

Docteur Emilie VELOT, Maître de Conférences,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Soyez assurée de ma plus vive reconnaissance et de ma plus profonde gratitude.

Docteur Marie Thérèse WETTA, Pharmacien officinal,

Je vous remercie pour votre participation à ce jury. Pour votre dévouement, votre gentillesse et vos conseils en tant que maître de stage, soyez assurée de toute la reconnaissance que j'ai à votre égard.

A mes parents, pour votre soutien pendant mes études et pendant la rédaction de ma thèse.

A ma famille, merci de toujours être présent pour moi.

A mes amis de fac, merci pour ces bons moments passés ensemble.

Aux membres du groupe 5, Laura, Helene, Kelly, Maxence, Serri, Manu, Houcine, Clément, Perrine, Dridri, merci pour toutes ces soirées et ces bons moments passés ensemble.

A Nico, Alain, Mathieu et Andy, merci les gars pour les instants passés au lycée et à Nancy.

A Michel, merci pour la lecture et la correction de la thèse.

Sommaire

Liste des figures	6
Liste des tableaux	7
Liste des annexes	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction	10
PARTIE 1 : EXPLORATION DE LA MALADIE COELIAQUE ET DE LA SENSIBILITE AU GLUTEN.....	11
1. Maladie cœliaque/Sensibilité au gluten/ Allergie au blé	11
1.1 Différences entre allergie, intolérance ou sensibilité alimentaire	11
1.2 Troubles liés à l'ingestion de gluten.....	12
1.2.1 Allergie au blé	12
1.2.2 Sensibilité au gluten	13
1.2.3 Maladie cœliaque.....	13
1.2.4 Ataxie au gluten	13
1.2.5 Dermate herpétiforme.....	14
2. Epidémiologie.....	15
2.1 Maladie cœliaque	15
2.2 Sensibilité au gluten	15
3. Symptômes	16
3.1 Digestifs	16
3.2 Extra-digestifs	16
4. Pathogénèse/Physiopathologie	18
4.1 La maladie coeliaque	18
4.1.1 Ingestion de gluten	18
4.1.2 Génétique	18
4.1.2.1 HLA	18
4.1.3 Age d'introduction du gluten	19
4.1.3.1 Quantité de gluten et diversification alimentaire	19
4.1.3.2 Influence de l'allaitement maternel.....	19
4.1.4 Autres facteurs.....	20
4.1.5 Mécanisme physiopathologique	20
4.1.5.1 Transcytose rétrograde.....	20
4.1.5.2 Voie paracellulaire	20

4.1.5.3	Mécanisme	20
4.2	Sensibilité au gluten	22
4.2.1	Comparatif avec la maladie coeliaque	22
4.2.2	FODMAP	22
4.2.3	ATI	23
5.	Manifestations histologiques	24
5.1	Généralités sur l'intestin grêle	24
5.1.1	Morphologie de l'intestin grêle	24
5.1.2	Structure de la paroi de l'intestin grêle	24
5.1.3	Histologie de l'intestin grêle	25
5.1.3.1	Cellules épithéliales	27
5.1.3.1.1	Les entérocytes	27
5.1.3.1.2	Les cellules caliciformes	28
5.1.3.1.3	Les cellules de Paneth	28
5.1.3.1.4	Les cellules endocrines	28
5.1.3.2	Cellules de la lamina propria	28
5.1.4	Les jonctions serrées	28
5.2	Sensibilité au gluten/Maladie coeliaque	31
5.2.1	Maladie coeliaque	31
5.2.2	Sensibilité au gluten	32
5.2.3	Manifestations biologiques dans la maladie coeliaque	32
6.	Diagnostic	33
6.1	Sous type de la maladie coeliaque	33
6.2	Génotypage HLA	34
6.3	Détection d'anticorps	34
6.4	Biopsie	35
6.5	Test de provocation oral	36
6.6	Diagnostic différentiel	36
6.7	Diagnostic différentiel entre allergie au blé, maladie coeliaque et sensibilité au gluten	36

PARTIE 2 : NUTRITION ET MICRONUTRITION.....	38
1. Gros intestin	38
1.1 Morphologie du gros intestin	38
1.2 Histologie du côlon	39
1.3 Flore microbienne du côlon	39
2. Probiotique/Prébiotique/Microbiote intestinal	40
2.1 Microbiote intestinal.....	40
2.1.1 Généralités.....	40
2.1.2 Composition du microbiote intestinal dans la maladie cœliaque	41
2.1.2.1 Genre <i>Bifidobacterium</i>	42
2.2 Probiotique	43
2.2.1 Généralités.....	43
2.2.2 Action des probiotiques sur la barrière épithéliale	44
2.2.2.1 Effets sur l'épithélium.....	45
2.2.2.1.1 Production de mucus.....	45
2.2.2.1.2 B-défensine.....	45
2.2.2.1.3 Jonctions serrées	45
2.2.2.2 Effets sur l'immunité des muqueuses.....	45
2.2.2.2.1 IgA sécrétoires	45
2.2.2.3 Effets sur les autres bactéries.....	46
2.2.2.3.1 Altération du microbiote intestinal.....	46
2.2.2.3.2 Production de molécules antimicrobiennes	46
2.2.2.3.3 Adhérence à l'épithélium intestinal	46
2.2.3 Mode d'action des probiotiques dans la maladie cœliaque.....	47
2.2.3.1 Les peptides toxiques du gluten.....	48
2.2.3.2 Assemblage des jonctions serrées	48
2.2.3.3 Production de cytokines.....	48
2.2.3.4 Etude de quelques probiotiques.....	48
2.2.3.4.1 <i>Saccharomyces boulardii</i> KK1.....	48
2.2.3.4.2 <i>Lactobacillus casei</i> ATCC 9595.....	49
2.2.3.4.3 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	49
2.2.3.4.4 <i>Bifidobacterium lactis</i>	49
2.2.3.4.5 VSL#3	50
2.2.3.4.6 Cas de l'elafine.....	50
2.2.4 Etudes réalisées sur le rôle des probiotiques chez des patients cœliaques.....	51
2.2.4.1 <i>Bifidobacterium infantis</i> NLS (Natren Life Start).....	51

2.2.4.2	<i>Bifidobacterium breve</i> BR03 et B632	51
2.2.4.3	<i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347 (ou ES1) et <i>Bifidobacterium bifidum</i> CECT 7365 (ou ES2).....	52
2.2.5	Lactibiane Tolérance	53
2.3	Prébiotique	54
2.3.1	Généralités.....	54
2.3.2	Utilisation des prébiotiques dans les troubles liés au gluten	56
2.3.2.1	Permealine Intégral.....	56
3.	Rôle et suppléments en micronutriments (oligo-éléments, sels minéraux et vitamines).....	58
3.1	Zinc	58
3.1.1	Rôle	58
3.1.2	Besoin/carences/excès	58
3.1.3	Rôle du zinc dans le maintien de la muqueuse et la barrière épithéliale	59
3.2	Glutamine.....	59
3.2.1	Rôle	59
3.2.2	Intérêt dans l'hyperperméabilité intestinal.....	60
3.3	Rôle de la curcumine.....	60
3.4	Sélénium	61
3.4.1	Rôle	61
3.4.2	Apport/Source/Carence.....	61
3.4.3	Sélénium et maladie cœliaque	61
3.5	Fer	62
3.5.1	Rôle	62
3.5.2	Besoin/Excès/Carences	62
3.5.3	Fer et troubles liés au gluten	63
3.6	Vitamines	63
3.6.1	Vitamine B6 (Pyridoxine).....	63
3.6.1.1	Rôle.....	63
3.6.1.2	Besoin/Carences	63
3.6.2	Vitamine B9 (Acide folique)	64
3.6.2.1	Rôle.....	64
3.6.2.2	Besoin/Carences/Excès.....	64
3.6.3	Vitamine B12 (Cobalamine).....	64
3.6.3.1	Rôle.....	64
3.6.3.2	Besoin/Carences	65

3.6.4	Vitamines B6, B9, B12 dans la maladie coéliquaue	65
4.	Régime sans gluten.....	66
4.1	Education du patient.....	66
4.2	Seuil de sécurité pour l'ingestion de gliadine	66
4.3	Consommation des aliments sans gluten	67
4.3.1	Naturellement sans gluten.....	67
4.3.2	Après un procédé de purification	68
4.3.3	Cas de l'avoine.....	69
4.4	Impact du régime sans gluten.....	70
4.4.1	Sur la production de cytokines	70
4.4.2	Sur la production d'anticorps	70
4.4.3	Sur le microbiote intestinal	71
4.4.3.1	Chez des patients sains.....	71
4.4.3.2	Chez des patients coeliaques	72
4.5	Analyse nutritionnelle du régime sans gluten.....	73
4.5.1	Les produits labélisés sans gluten	74
4.5.2	Apports inadéquats dans le régime sans gluten	75
4.5.3	Carences après un régime sans gluten au long terme.....	75
4.5.3.1	Vitamines.....	75
4.5.4	Cas des pseudo-céréales et céréales mineures	76
4.5.5	Recommandations nutritionnelles dans la maladie coéliquaue	78
4.6	Autres traitements	79
PARTIE 3 :	CAS CLINIQUES	80
Cas clinique n°1		80
Cas clinique n°2		83
Cas clinique n°3		86
Cas clinique n°4		89
Conclusion		92
Bibliographie		101

Liste des figures

Figure 1: Différents troubles liés à l'ingestion du gluten en fonction du mécanisme pathogénique (allergique, auto-immun, non allergique et non auto-immun).....	12
Figure 2: Dermate herpétiforme au niveau du coude d'un patient (http2).....	14
Figure 3 : Représentation des différents mécanismes pathogéniques intervenant dans la maladie cœliaque et menant aux lésions intestinales	21
Figure 4 : Coupe représentant les quatre couches de l'intestin grêle : muqueuse, sous-muqueuse, musculuse et séreuse (http6).....	25
Figure 5 : Représentation de l'organisation de l'entérocyte, des villosités et de la paroi interne du tube digestif (valvule connivente, villosité et microvillosité) (http7).....	26
Figure 6 : Représentation des valvules conniventes et des villosités intestinales de l'intestin grêle (http8).....	27
Figure 7: Localisation des jonctions serrées au niveau des cellules épithéliales et endothéliales (figure du haut) et composition des principales protéines membranaires des jonctions serrées (figure du bas) (http9)	29
Figure 8: Schéma représentant l'organisation et la composition des principales protéines des jonctions serrées (Zonula occludens, JAM, Claudine, Occludine, ...).....	30
Figure 9: Similitudes et différences entre la sensibilité au gluten et la maladie cœliaque (Volta U et al., 2013).....	31
Figure 10 : Atrophie des villosités/Stade Marsh 3c (http2) Figure 11 : Villosités intactes (http10).....	35
Figure 12: Diagnostic différentiel entre la maladie cœliaque, la sensibilité au gluten et l'allergie au blé (Sapone A et al., 2012)	37
Figure 13: Schéma du gros intestin (http11).....	38
Figure 14: Schéma représentant les trois différents modes d'action des probiotiques sur la barrière épithéliale (effets sur l'épithélium, effets sur l'immunité des muqueuses et effets sur les autres bactéries)	44
Figure 15: Schéma des trois principaux modes d'action supposés des probiotiques dans la maladie cœliaque (hydrolyse des fractions toxiques des peptides dérivés du gluten, amélioration de la stabilité des jonctions serrées et modulation de la production de cytokines pro et anti-inflammatoires	47
Figure 16: Lactibiane Tolérance (http14)	53
Figure 17: Permealine Intégral (http15)	56
Figure 18 : Logo "épi de blé barré dans un cercle" (http18)	68
Figure 19 : Produits labélisés "sans gluten" (http19) (http20).....	69
Figure 20 : Possibles interactions entre le microbiote intestinal et le régime sans gluten.....	72
Figure 21: Produits sans gluten à base de sarrasin (http21).....	77

Liste des tableaux

Tableau I : Principaux symptômes digestifs rencontrés dans la sensibilité au gluten et la maladie cœliaque	16
Tableau II : Principaux symptômes extra-digestifs rencontrés dans la sensibilité au gluten et dans la maladie cœliaque	17
Tableau III : Classification des sous-types de la maladie cœliaque (Classique, non classique, asymptomatique et potentielle)	33
Tableau IV : Sensibilité et spécificité des anticorps utilisés pour détecter la maladie cœliaque (Gujral N et al., 2012) (Godat S et al., 2013)	34
Tableau V : Classification de Marsh-Oberhuber et nouvelle classification modifiée de Corazza (Gujral N et al., 2012), (Dickson BC et al., 2006)	35
Tableau VI : Diagnostic différentiel de la maladie cœliaque (Bai JC et al., 2012)	36
Tableau VII: Localisation des micro-organismes du microbiote intestinal au niveau de l'intestin grêle et du côlon (http12)	40
Tableau VIII: Principaux genres et espèces considérés comme des probiotiques	43
Tableau IX: Prébiotiques les plus fréquemment rencontrés (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2005)	55
Tableau X: Rôles potentiels de la glutamine dans l'organisme (Darmaun D, 1993)	59
Tableau XI: Effets de la curcumine sur la synthèse des cytokines	60
Tableau XII: Principaux aliments pouvant être consommés dans le cadre d'un régime sans gluten (Penagini et al., 2013)	68
Tableau XIII: Persistance des IgG AGA chez 44 patients sensibles au gluten après 6 mois de régime sans gluten	70
Tableau XIV: Persistance des IgG AGA chez 40 patients cœliaques après 6 mois de régime sans gluten	71
Tableau XV: Principales carences nutritionnelles chez les sujets cœliaques au moment du diagnostic et après un régime sans gluten	74
Tableau XVI: Contenu en fibres (g/100g) des céréales, pseudo-céréales, fruits et légumes, noix et légumineuses	76
Tableau XVII: Composition chimique (en % de matière de sèche) du sarrasin, du quinoa, de l'amarante et de l'avoine comparé au blé	77
Tableau XVIII : Différents traitement en cours d'étude pour la maladie cœliaque	79

Liste des annexes

Annexe 1: Association entre les mesures biochimiques et le grade d'atrophie des villosités chez les nouveaux patients diagnostiqués (Kemppainen TA et al., 1998) (http22, 23,24,25)	93
Annexe 2: Composition du microbiote intestinal chez les enfants avec la forme active et inactive de la maladie cœliaque (sous régime sans gluten) et chez les sujets contrôles évaluée par FISH et par cytométrie en flux (Nadal I et al., 2007).....	94
Annexe 3: Principales découvertes sur le microbiote intestinal des patients cœliaques (De Sousa Moraes LF et al., 2014)	95
Annexe 4: Prévalence des espèces de bifidobactéries dans les selles et biopsies intestinales d'enfants cœliaques avec la forme active et inactive de la maladie et chez des sujets contrôles (Collado MC et al., 2008)	98
Annexe 5: Quantité des espèces de Bifidobactéries dans les selles et biopsies intestinales chez des enfants avec la forme active et inactive de la maladie cœliaque et chez des sujets contrôles (Collado MC et al., 2008)	99
Annexe 6: Aide pour la lecture des étiquettes (http16).....	100

Liste des abréviations

AGA : Anti-gliadine
AOECS : Association of European Coeliac Societies
ATI: Amylase-trypsin inhibitors
CMF : Cytométrie en flux
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
DGGE : Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant
EFSA : European Food Safety Authority
ESPGHAN : Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique
F : Femme
FAO Food and Agriculture Organization
FISH : Hybridation in situ en fluorescence
FODMAP : Oligo, di et monosaccharides et polyols fermentescibles
FOS : Fructo-oligosaccharides
H : Homme
HLA : Human Leukocyte Antigen
Ig : Immunoglobuline
IgA-EMA : Auto-anticorps anti-endomysium
IgA-TGA : Auto-anticorps anti-transglutaminase
IgA-DPG : Anticorps anti-peptides désamidés de la gliadine
IFN : Interferon
IL : Interleukine
NCGS : Sensibilité au gluten non cœliaque
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Amplification en chaine par polymérase
SCFA : Short chain fatty acids
TNF : Tumor necrosis factor
TG : Transglutaminase
TLR : Toll Like Receptors
UFC : Unité formant des colonies
ZO : Zonula occludens

Introduction

L'augmentation de la commercialisation des produits sans gluten en grande surface ainsi que la médiatisation du régime sans gluten nécessitent une exploration des troubles liés au gluten chez l'Homme. Ainsi, mis à part l'allergie au blé, considérée comme une allergie alimentaire médiée par des IgE, deux principaux désordres sont à noter : la maladie cœliaque et la sensibilité au gluten.

La sensibilité au gluten ou sensibilité au gluten non cœliaque (NCGS) est un concept plutôt récent et encore mal connu par rapport à la maladie cœliaque mais qui semble connaître une prévalence plus importante dans la population générale.

La maladie cœliaque s'accompagne généralement par des carences en micronutriments et par un dérèglement du microbiote intestinal. Le régime sans gluten semble constituer le seul véritable traitement, cependant celui-ci ne corrigerait pas entièrement ces désordres.

Le but de cette thèse est de se demander si l'utilisation de la micronutrition à travers les pré/probiotiques ainsi que les sels minéraux et oligoéléments pourraient s'avérer être une solution efficace en complément du régime pour corriger ces troubles.

Cette thèse se décompose en trois parties : dans la première, nous allons résumer les caractéristiques de la maladie cœliaque et celles de la sensibilité au gluten ainsi que les différences pouvant exister entre les deux. La deuxième partie se concentrera sur les possibilités en nutrition et micronutrition pouvant être proposées au patient cœliaque et sensible au gluten pour améliorer sa qualité de vie. La troisième et dernière partie portera sur l'étude de quatre cas cliniques.

PARTIE 1 : EXPLORATION DE LA MALADIE COELIAQUE ET DE LA SENSIBILITE AU GLUTEN

1. Maladie cœliaque/Sensibilité au gluten/ Allergie au blé

1.1 Différences entre allergie, intolérance ou sensibilité alimentaire

- Allergie alimentaire

Elle correspond à une sensibilité occasionnée par la réaction du système immunitaire au contact d'un allergène (retrouvé dans un aliment). Lorsque cet allergène est introduit pour la première fois dans l'organisme, il s'agit de la phase de sensibilisation : le système immunitaire va réagir en produisant des anticorps : les immunoglobulines E (IgE) ; cependant aucun symptôme n'est à signaler. Lorsque l'individu est de nouveau exposé à l'allergène, il se produira une réaction rapide impliquant les IgE et des substances comme l'histamine qui accentue l'inflammation et peut provoquer des symptômes au niveau du système cardio-vasculaire, respiratoire, gastro-intestinal et de la peau.

- Sensibilité alimentaire

Au contraire de l'allergie alimentaire qui provoque une réaction immédiate et à court terme, il s'agit d'une réaction retardée du système immunitaire avec synthèse d'immunoglobulines G (IgG). Cette sensibilité peut se poursuivre pendant plusieurs jours, voire jusqu'à plusieurs semaines. Dans ce cas, la sévérité des symptômes sera en fonction de la quantité d'aliments ingérés.

- Intolérance alimentaire

L'intolérance alimentaire met très rarement en jeu le système immunitaire et touche principalement le système digestif avec des symptômes tels que flatulences, ballonnements, diarrhée, vomissements et des crampes abdominales. Ces symptômes vont survenir plusieurs heures après la consommation d'un aliment et sont comparables à ceux rencontrés dans la sensibilité alimentaire. (**http1**)

1.2 Troubles liés à l'ingestion de gluten

L'ingestion de gluten chez un individu peut se manifester par différents troubles, ceux-ci sont regroupés selon le mécanisme pathogénique impliqué. **(Figure 1) (Czaja-Bulsa G, 2014)**

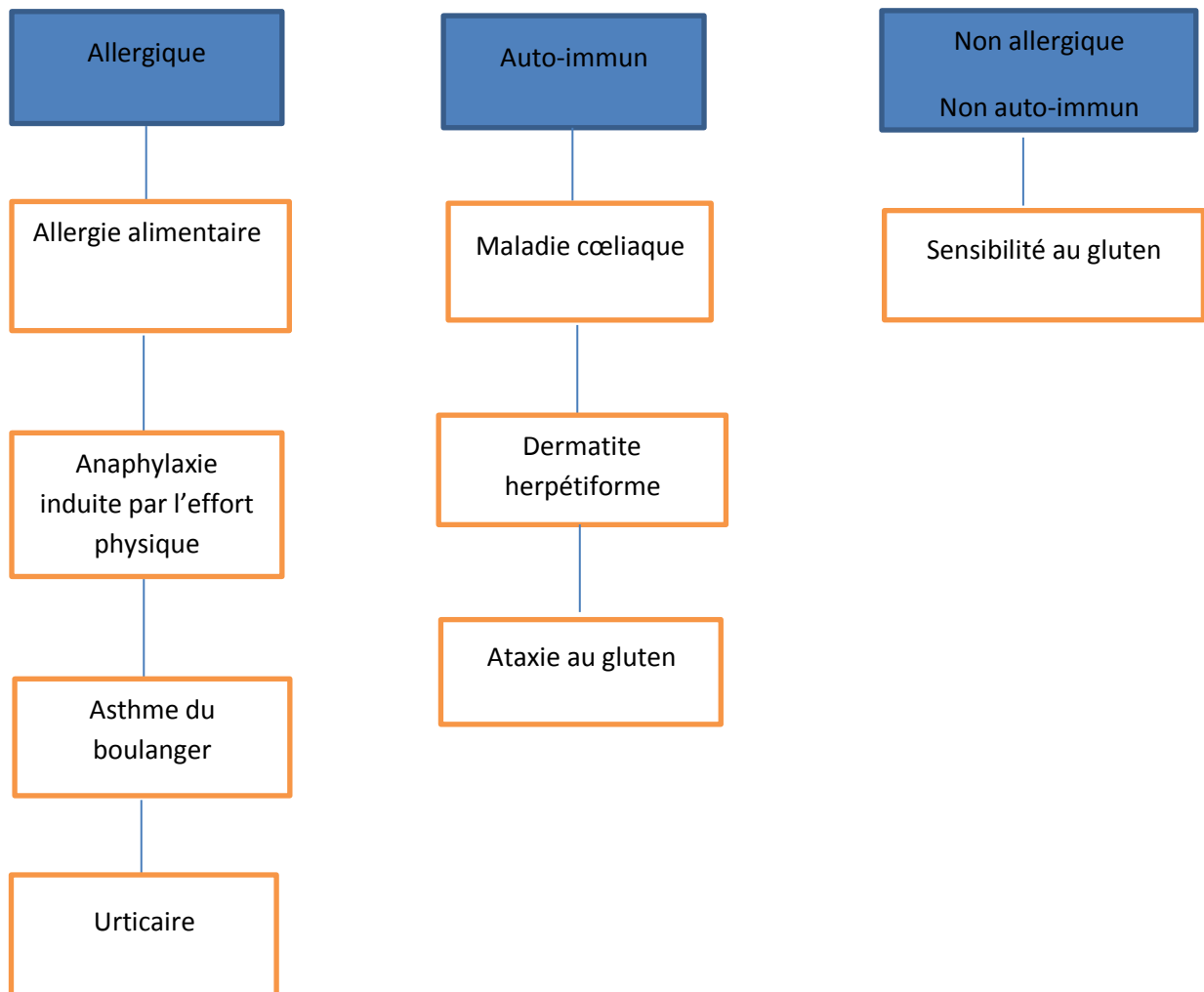


Figure 1: Différents troubles liés à l'ingestion du gluten en fonction du mécanisme pathogénique (allergique, auto-immun, non allergique et non auto-immun).

1.2.1 Allergie au blé

L'allergie au blé correspond à une réaction immunologique vis-à-vis des composants protéiniques contenus dans le blé. Différentes manifestations peuvent survenir suite à l'ingestion de blé : l'urticaire, une rhinite, l'asthme du boulanger, l'anaphylaxie induite par l'effort physique (réaction anaphylactique suite à l'ingestion de blé) ainsi que des manifestations digestives.

Contrairement à la maladie cœliaque et la sensibilité au gluten, il s'agit d'une réaction allergique médiée par des anticorps IgE. D'ailleurs le diagnostic sera basé sur des *pricks tests* ou tests cutanés et le dosage d'IgE sérique spécifique. Cependant dans certains cas, il sera nécessaire de réaliser un test de provocation par voie orale. **(Sapone A et al., 2012)**

1.2.2 Sensibilité au gluten

La sensibilité au gluten se caractérise par des symptômes apparaissant après l'ingestion de gluten, disparaissant après son éviction et réapparaissant suite à sa réintroduction. Contrairement à la maladie cœliaque et l'allergie au blé, il n'y a aucun mécanisme allergique ni auto-immun mis en jeu, les patients ne vont pas développer les anticorps qui sont spécifiques à ces deux pathologies.

Le mécanisme pathogénique reste d'ailleurs mal connu, il pourrait s'agir d'une perturbation dans la réponse immunitaire suite à l'ingestion de gluten. Les patients présentent une inflammation du tube digestif mais la barrière épithéliale reste fonctionnelle. **(Czaja-Bulsa G, 2014)**

1.2.3 Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune touchant des individus prédisposés génétiquement, elle est caractérisée par la présence d'anticorps spécifiques. Les symptômes seront principalement digestifs et ressemblent fortement à ceux rencontrés dans la sensibilité au gluten, des manifestations extra-digestives peuvent également survenir.

Comme dans la sensibilité au gluten, les patients présenteront une inflammation du tube digestif, mais dans ce cas, l'altération de la muqueuse intestinale ainsi que l'atteinte de la barrière épithéliale conduisent à une malabsorption des nutriments. **(Gujral N et al., 2012)**

1.2.4 Ataxie au gluten

C'est une affection neurologique correspondant à une atteinte du cervelet et qui conduit à une mauvaise coordination des mouvements : la marche, la parole ainsi que l'équilibre seront touchés et les chutes deviennent fréquentes.

Elle serait causée par la réaction entre des antigènes situés sur les cellules de Purkinje et des protéines du gluten. Une accumulation d'anticorps spécifiques de la transglutaminase tissulaire 6 (tTG6) est retrouvée. Moins de 10% des patients présentent des symptômes gastro-intestinaux, cependant un tiers des patients possèdent une atteinte de la muqueuse intestinale. **(Sapone A et al., 2012)**

1.2.5 Dermatite herpétiforme

Elle est considérée comme une expression cutanée de la maladie cœliaque. Au niveau clinique, une éruption microvésiculeuse associée à un prurit touchant les faces d'extension des membres (coudes, genoux), les fesses ainsi que le cuir chevelu est observé (**Figure 2**). Cette maladie touche plus souvent les hommes que les femmes entre 30 et 40 ans. La présence de dépôts granulaires d'IgA au niveau des papilles dermiques constitue l'un des principaux éléments pour confirmer le diagnostic.

Près de 70% des patients possèdent une atrophie des villosités mais seulement 10% d'entre eux présentent des signes de malabsorption. (**Ludvigsson JF et al., 2014**)



Figure 2: Dermatitis herpétiforme au niveau du coude d'un patient ([http2](#))

Dans la suite de cette thèse, nous nous intéresserons principalement à l'étude de la sensibilité au gluten et de la maladie cœliaque.

2. Epidémiologie

2.1 Maladie cœliaque

La prévalence de la maladie cœliaque est estimée approximativement entre 0,5 et 1% dans la population générale et varie selon les régions du monde. Elle touche surtout les pays de l'Europe du Nord, du Maghreb, les Etats-Unis ainsi que l'Australie ; elle reste rare en Afrique subsaharienne et en Asie.

Dans l'Europe de l'Ouest, la prévalence est proche de 1%, elle augmente dans les pays scandinaves, l'Irlande et le Royaume-Uni (1 à 1,5%). Aux Etats Unies, la maladie cœliaque affecte entre 0,5 et 1% de la population.

En Asie, la maladie cœliaque est rare dans des pays comme les Philippines, l'Indonésie et la Corée du Sud principalement dû au fait de l'alimentation : faible consommation de blé et une faible prédisposition au génotype HLA DQB1 * 02 (impliqué dans le développement de la maladie). Elle se retrouve plus élevée : 0,28% à 5,6% dans des pays nord- africains (Egypte, Lybie, Tunisie, Algérie, Maroc). **(Gujral N et al., 2012)**

En France, la prévalence est estimée à environ 40 à 100 cas pour 100 000 enfants et de 150 à 260 cas pour 100 000 adultes.

La maladie cœliaque comprend généralement deux pics de fréquence, le plus souvent entre 6 mois et 2 ans lorsque le gluten est introduit dans l'alimentation ou entre 20 et 40 ans. Chez l'adulte, la maladie toucherait deux à trois plus fréquemment les femmes que les hommes.

Il existe également un risque plus important de survenue chez les patients présentant un diabète de type 1 (3,6 à 6,2%), chez les apparentés au premier degré (5 à 10%) et chez des patients atteints de maladies auto-immunes : thyroïdite (3%). **(http3)**

2.2 Sensibilité au gluten

La prévalence de la sensibilité au gluten dans la population générale reste encore inconnue étant donné que de nombreux patients, auto diagnostiqués, commenceraient un régime sans gluten sans avis médical. Cependant certains auteurs pensent que l'incidence semble être plus importante que dans la maladie cœliaque et serait ainsi estimée entre 0,63 et 6% de la population. **(Czaja-Bulsa G, 2014)**

Cette maladie semble toucher plus fréquemment les femmes que les hommes (ratio femme/homme > 3 :1). Elle survient également plus souvent chez les adultes et ne toucherait que très rarement les enfants. **(Volta U et al., 2013)**

3. Symptômes

Les symptômes de la sensibilité au gluten ressemblent à ceux rencontrés dans la maladie cœliaque. (Tableau I et II)

3.1 Digestifs

Les symptômes digestifs s'apparentent à ceux rencontrés chez des personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable. Il est d'ailleurs conseillé pour ces personnes de réaliser les tests permettant d'exclure une intolérance au gluten.

Tableau I : Principaux symptômes digestifs rencontrés dans la sensibilité au gluten et la maladie cœliaque

	Sensibilité au gluten	Maladie coeliaque
Digestifs	Diarrhée Douleurs abdominales Nausée Flatulences	Diarrhée Douleurs abdominales Nausée, vomissements Constipation Ballonnements

3.2 Extra-digestifs

Les symptômes extra digestifs rencontrés dans la maladie cœliaque sont le plus souvent reliés au phénomène de malabsorption des nutriments ou être indépendants. Il existe d'ailleurs différents sous-types de la maladie cœliaque avec prédominance de certaines manifestations (partie abordée plus tard).

Tableau II : Principaux symptômes extra-digestifs rencontrés dans la sensibilité au gluten et dans la maladie cœliaque

	Sensibilité au gluten	Maladie cœliaque
Extra-digestifs	Perte de poids Maux de tête Fatigue Douleurs musculaires et osseuses Contractions musculaires Engourdissement dans les extrémités Dépression Troubles neurologiques (hyperactivité, ataxie, troubles de l'attention) Anémie Stomatite ulcéreuse Eczéma Erythème	Perte de poids Myasthénie Crampes Polyneuropathie Ostéopénie Stéatose hépatique Alopécie Epilepsie Ataxie Anémie ferriprive Hypoplasie de l'email dentaire Aphthose buccale Troubles génitaux Psoriasis

(Czaja-Bulsa G, 2014), (Gujral N et al., 2012), (WEBER A.L, 2012)

4. Pathogénèse/Physiopathologie

4.1 La maladie coeliaque

4.1.1 Ingestion de gluten

Le gluten est un mélange complexe de protéines décomposé en deux familles : les prolamines et la glutéine. Les prolamines représentent les composants toxiques dans la maladie coeliaque, elles sont d'ailleurs retrouvées dans :

- Le blé, où les prolamines sont des gliadines ;
- L'orge, où les prolamines sont des hordéines ;
- Le seigle, où les prolamines sont des sécalines ;
- le triticale, hybride synthétique de blé et de seigle ;
- L'avoine, où les prolamines sont des avénines.

L'ingestion de gluten provoque une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T et la production de cytokines. Cette réponse immunitaire sera détaillée plus tard.

4.1.2 Génétique

La génétique joue un rôle très important dans la pathogénèse de la maladie coeliaque. En effet, elle met en jeu le complexe majeur d'histocompatibilité CMH ou HLA (*Human Leukocyte Antigen*) de classe 2 ainsi que d'autres gènes non liés à l'HLA.

Concernant la prévalence de la maladie coeliaque au sein de la famille, chez les parents de premier degré, le pourcentage de sujets atteints est de 10%. Le taux de concordance oscille entre 10% à 30% chez les jumeaux dizygotes mais augmente fortement chez les jumeaux monozygotes (70 à 90%). (**WEBER A.L, 2012**)

4.1.2.1 HLA

Le CMH correspond à une région du génome dans laquelle les gènes codent pour les molécules d'histocompatibilité situées à la surface de cellules présentatrices de l'antigène permettant ainsi de présenter les antigènes aux lymphocytes T pour les activer.

D'autres gènes présents dans cette région codent pour des molécules intervenant dans les défenses immunitaires.

Ce complexe est situé au niveau du bras court du chromosome 6. Les gènes du CMH sont regroupés en trois classes : les gènes de classe 2 sont ceux qui nous intéressent et les plus importants sont les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR. Les molécules issues de cette classe jouent un rôle dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD4. (**http4**)

Concernant la maladie cœliaque 95% des patients possèdent et expriment le génotype HLA DQ2, les 5% restants expriment le génotype HLA DQ8 localisé sur le chromosome 6p21. **(Sapone et al., 2012)**

Dans la population générale, la prévalence du génotype HLA DQ2 varie entre 0 et 40%, le génotype HLA DQ8 quand à lui oscille entre 0 et 20% selon les pays. **(Ludvigsson JF et al., 2014)**

4.1.3 Age d'introduction du gluten

L'âge d'introduction du gluten dans l'alimentation est un facteur important chez des enfants prédisposés pour développer la maladie cœliaque. Entre 1994 et 2004 Norris et al. ont analysé l'âge de première exposition du gluten chez 1560 enfants présentant un risque de développer la maladie cœliaque ou un diabète de type 1. Les résultats ont démontré que l'introduction du gluten durant les trois premiers mois de la vie ainsi qu'après sept mois augmentent le risque de développer la maladie cœliaque. L'âge idéal serait compris entre quatre et six mois. **(Norris JM et al., 2005)**

4.1.3.1 Quantité de gluten et diversification alimentaire

Une étude réalisée en Suède par Ascher dans les années 1980 a mis en évidence une augmentation de la fréquence de la maladie cœliaque chez des enfants de moins de 2 ans suite à l'augmentation des quantités de gluten ingérés d'après une recommandation du gouvernement. **(WEBER A.L, 2012)**

De plus, des auteurs ont confirmé que les enfants suédois avaient deux fois plus de chances de développer la maladie cœliaque que des enfants américains. La Suède est en effet un pays où les enfants sont habitués à ingérer des aliments comme le porridge, des laits de formule ainsi que du pain contenant du gluten. **(Aronsson CA et al., 2015)**

4.1.3.2 Influence de l'allaitement maternel

Il semble y avoir une réduction du risque de développer la maladie cœliaque chez les enfants prédisposés et allaités au sein lors de la première introduction du gluten dans l'alimentation. Les études réalisées sur ce sujet ne permettent pas d'affirmer si l'allaitement maternel retarde la survenue des symptômes ou offre une protection permanente contre la maladie. **(Pozo-Rubio T et al., 2012)**

La recommandation serait d'introduire de petites quantités de gluten dans l'alimentation entre le 4ème et le 6ème mois de vie pendant que l'enfant est allaité au sein et cet allaitement devrait se poursuivre pendant 2 à 3 mois. L'allaitement maternel aurait donc un effet protecteur. **(Guandalini S, 2007)**

Cependant, une étude de cohorte récemment conduite sur 6436 nouveaux nés finlandais, suédois, allemands et américains examinés pour une prédisposition importante au génotype HLA indique que l'âge d'introduction du gluten n'est pas un facteur de risque pour la survenue de la maladie cœliaque. (Aronsson CA et al., 2015)

4.1.4 Autres facteurs

Certains agents infectieux pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie. Les germes suivants ont été étudiés comme possible déclencheur de la maladie : Virus hépatite C, *Giardia lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*, *Adenovirus* type 12, *Campylobacter jejuni*. D'autres facteurs initiaux comme le mode d'accouchement ou encore l'arrêt du tabac pourraient déclencher la maladie. (Gujral N et al., 2012)

4.1.5 Mécanisme physiopathologique

4.1.5.1 Transcytose rétrograde

Le transport de la fraction toxique du gluten est possible grâce à la transcytose rétrograde de complexes IgA/gliadine via le récepteur CD71 surexprimé dans la maladie cœliaque. ([http5](#))

4.1.5.2 Voie paracellulaire

La liaison du peptide dérivé de la gliadine au récepteur CXCR3 des entérocytes augmente la libération de Zonuline, protéine qui permet de réguler l'ouverture des jonctions serrées. Ce phénomène conduit à une dérégulation des jonctions et augmente ainsi la perméabilité intestinale.

4.1.5.3 Mécanisme

La **Figure 3** représente les différentes étapes menant aux lésions intestinales. Dans un premier temps, la digestion incomplète de la gliadine conduit à la production de peptides dérivés de la gliadine. Ces peptides toxiques pénètrent dans l'entérocyte par transcytose rétrograde ou par la voie paracellulaire.

Ensuite, la tTG (transglutaminase tissulaire) désamine la gliadine et forme un complexe reconnu par les cellules dendritiques et macrophages (=cellules présentatrices de l'antigène) porteurs des molécules HLA-DQ2 ou HDQ8. Le peptide toxique issu de ce nouveau complexe est présenté aux lymphocytes T CD4+ spécifiques et permet leurs activations.

Les lymphocytes T CD4⁺ se différencient ensuite en lymphocytes auxiliaires (en anglais T helper ou Th) Th1 et Th2 producteurs de cytokines. Les cytokines de type Th1 produites, notamment le TNF α (Tumor necrosis factor alpha), stimulent la cytotoxicité des lymphocytes intra-épithéliaux CD8⁺ et les lymphocytes NK (*Natural killer*) entraînant l'apoptose des entérocytes. Les cytokines de type Th2 permettent l'amplification des lymphocytes B qui vont se différencier en plasmocytes produisant des anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase. (Gujral N et al., 2012)

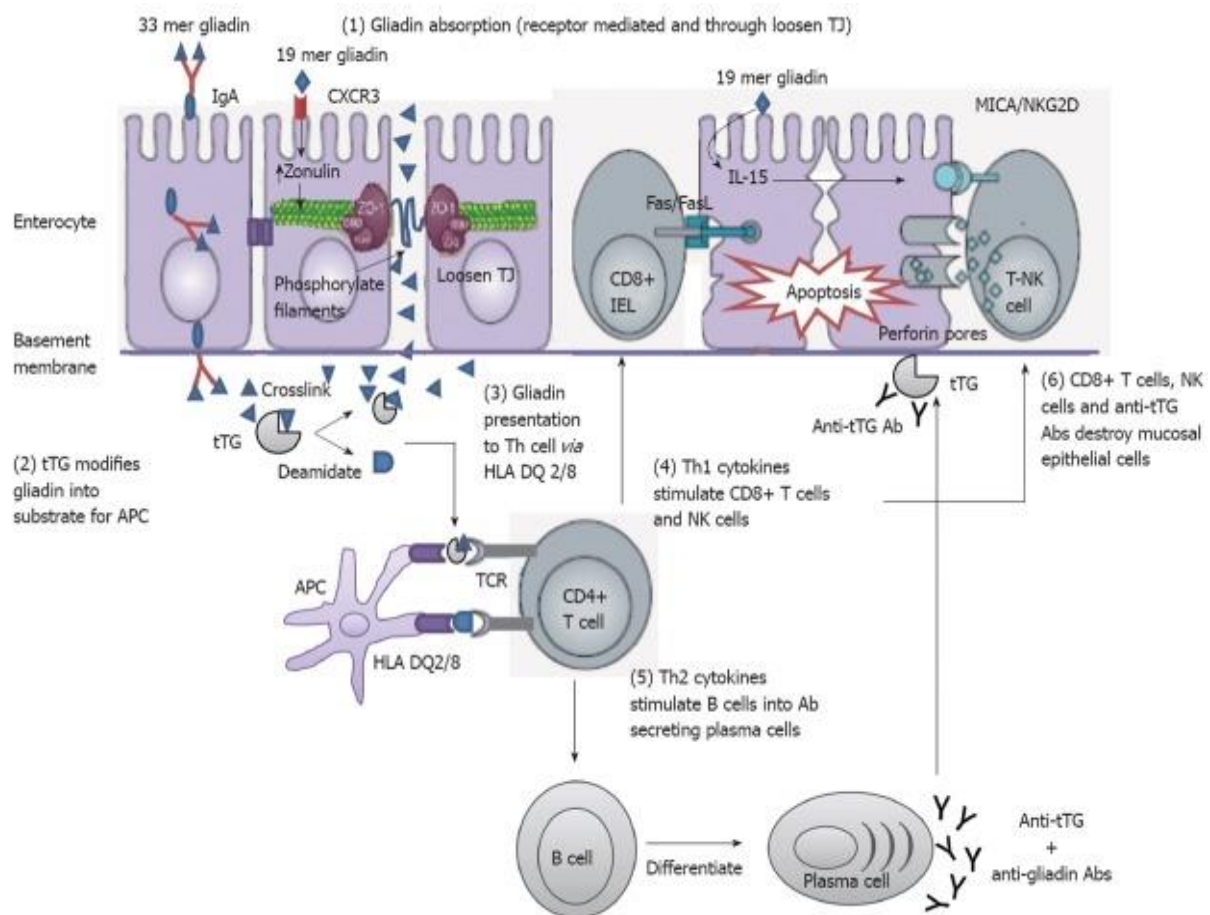


Figure 3 : Représentation des différents mécanismes pathogéniques intervenant dans la maladie cœliaque et menant aux lésions intestinales

Le TNF α stimule également les fibroblastes qui vont produire des métalloprotéinases responsables de la destruction des fibres conjonctives au niveau de la lamina propria. Ce phénomène entraîne un *leaky gut* ou syndrome d'hyperperméabilité intestinal. (Castronovo V, 2009-2011a)

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune mettant en jeu l'immunité innée et adaptative.

4.2 Sensibilité au gluten

4.2.1 Comparatif avec la maladie coeliaque

Le mécanisme pathogénique de la sensibilité au gluten reste encore mal connu. Au niveau génétique, la moitié des patients possèdent le génotype HLA-DQ2 ou DQ8.

L'ingestion de gluten déclencherait une réponse du système immunitaire innée et stimulerait les cellules dendritiques provoquant une infiltration leucocytaire et une inflammation de la muqueuse intestinale. D'ailleurs les taux de certains marqueurs spécifiques de l'immunité adaptative comme l'IFN α , l'IL-17 (Interleukine 17), l'IL21 et l'IL-6 ne sont pas augmentés lors de l'observation de biopsies intestinales chez des patients sensibles au gluten. **(Volta U et al., 2013)**

Dans une étude conduite par Sapone et al. chez des sujets sensibles au gluten, l'expression de la claudine-1 et de la ZO-1, constituants des jonctions serrées, étaient tout à fait normal. Il a été d'ailleurs observé une surexpression de la claudine-4 entraînant une diminution de la perméabilité intestinale combiné à une augmentation de l'expression des récepteurs TLR2 (*Toll-like receptor-2* ou récepteur Toll) et une diminution du FoxP3 marqueur cellulaire des lymphocytes T régulateurs comparés aux sujets coeliaques.

Cependant, Brotteveit et al. ont démontré une augmentation de l'IFN γ après une exposition orale au gluten ainsi qu'une augmentation des lymphocytes T CD3+ chez des patients sensibles au gluten suggérant un rôle possible de l'immunité adaptative dans la pathogénèse de la maladie. **(Catassi C et al., 2013)**

4.2.2 FODMAP

La littérature suggère que le gluten ne déclencherait pas les symptômes de la sensibilité au gluten mais les FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols ou oligo, di et monosaccharides et polyols fermentescibles). **(Ontiveros N et al., 2015)**. Ces FODMAP incluent entre autres les fructanes, galactanes, fructose et des polyols comme le sorbitol, mannitol, xylitol ...

Ils sont retrouvés dans le blé, l'orge, le seigle, le lait, les légumes, le miel, les fruits (cerise, mangue, poire, pastèque), et des légumes (chicorée, fenouil, betterave, poireau). Un régime appauvri en FODMAP a démontré une amélioration des manifestations gastro-intestinales.

Cependant une résolution des symptômes a été observée chez des patients suivant un régime sans gluten et continuant de consommer par exemple des légumes (plus riche en FODMAP que le blé). **(Catassi C et al., 2015), (Volta U et al., 2013)**

4.2.3 ATI

Les ATI (amylase-trypsin inhibitors) sont des protéines du blé hautement résistantes à la protéolyse intestinale. Des études *in vitro* suggèrent que ces protéines pourraient déclencher une réponse du système immunitaire par activation des monocytes, macrophages et cellules dendritiques conduisant à une inflammation intestinale. **(Catassi C et al., 2015), (Volta U et al., 2013)**

5. Manifestations histologiques

5.1 Généralités sur l'intestin grêle

5.1.1 Morphologie de l'intestin grêle

L'intestin grêle est la partie de l'appareil digestif située entre l'estomac et le gros intestin (côlon). Sa principale fonction est de finir la digestion du bol alimentaire et d'absorber les nutriments qui en résultent. Il va être constitué de trois segments consécutifs :

- Le duodénum : il possède la forme d'un C et mesure environ 25 cm. C'est l'endroit où les sécrétions pancréatiques et biliaires se mélangent avec le chyme gastrique.
- Le jéjunum : il fait suite au duodénum et constitue le segment le plus long. C'est le siège principal de l'absorption intestinale des protéines, des lipides ainsi que des glucides.
- L'iléon : partie terminale de l'intestin grêle, la vitamine B12 et les sels biliaires y sont absorbés.

5.1.2 Structure de la paroi de l'intestin grêle

De l'extérieur vers l'intérieur, il y a quatre tissus qui se succèdent (**Figure 4**) :

- La séreuse correspond à une membrane fine sécrétant un liquide permettant de glisser contre les organes présents dans la cavité abdominale.
- La musculeuse, constituée d'abord d'une couche musculaire circulaire interne, puis d'un ensemble de cellules nerveuses correspondant au plexus myentérique (plexus d'Auerbach), permettant d'innervier les couches musculaires, et enfin une couche musculaire longitudinale externe.
- La sous-muqueuse, couche de tissu conjonctif, contient les plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) innervant la muqueuse et une partie du système nerveux de l'intestin grêle.
- La muqueuse permet l'absorption des nutriments.

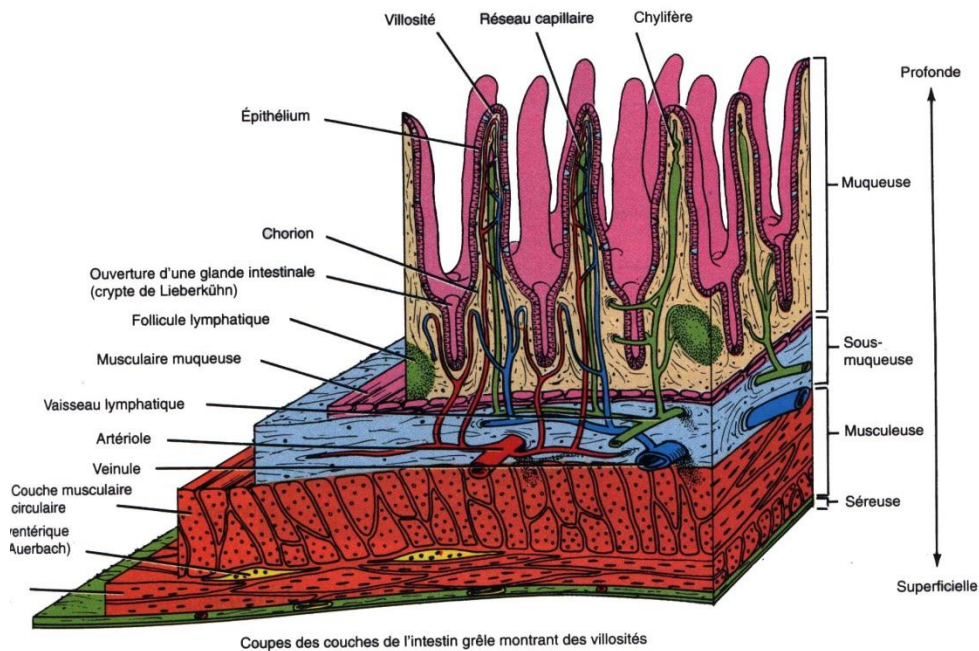


Figure 4 : Coupe représentant les quatre couches de l'intestin grêle : muqueuse, sous-muqueuse, musculature et séreuse (http6)

5.1.3 Histologie de l'intestin grêle

L'intestin grêle est constitué par la superposition de plis de plus en plus petits. Cette structure permet d'amplifier la surface d'absorption et d'atteindre un total d'environ 200m² grâce aux :

- ✓ Valvules conniventes : d'une hauteur de 1 à 2 cm, elles correspondent à des replis transversaux de la muqueuse intestinale.
- ✓ Villosités intestinales : elles correspondent à des expansions digitiformes ou filiformes d'environ 1mm séparées par des cryptes (cryptes de Lieberkühn). L'assemblage crypte-villosité constitue l'unité fonctionnelle d'absorption.
- ✓ Les microvillosités : ce sont des petits appendices de cytoplasme situés au niveau du pôle apical de l'entérocyte (cellule absorbante de l'intestin). Elles sont recouvertes par le glycocalyx permettant de filtrer le contenu intestinal. **(Figure 5 et 6)**

Dans la maladie cœliaque, le phénomène de malabsorption est causé par l'atrophie des villosités.

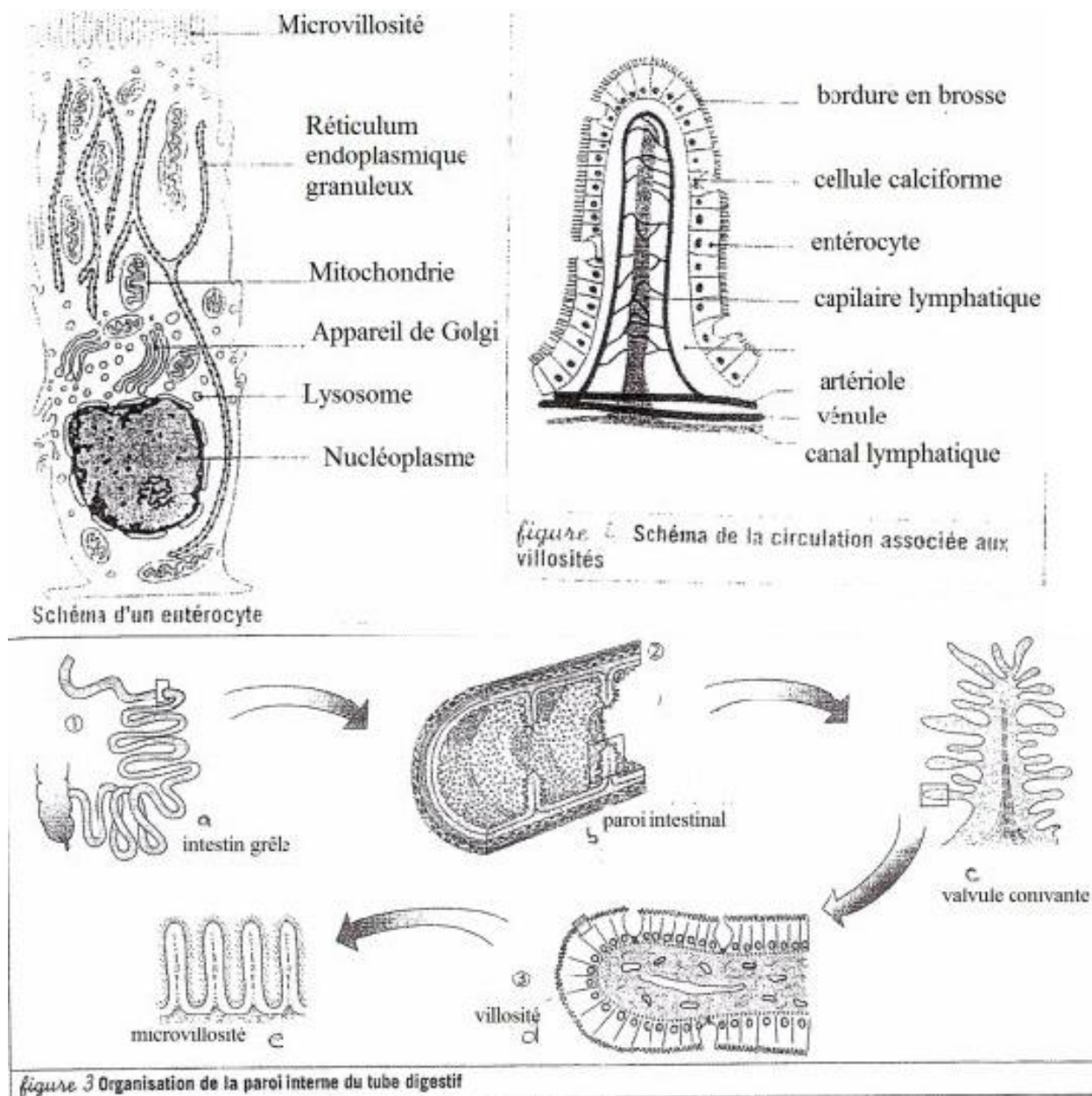


Figure 5 : Représentation de l'organisation de l'entérocyte, des villosités et de la paroi interne du tube digestif (valvule connivente, villosité et microvillosité) (<http7>)

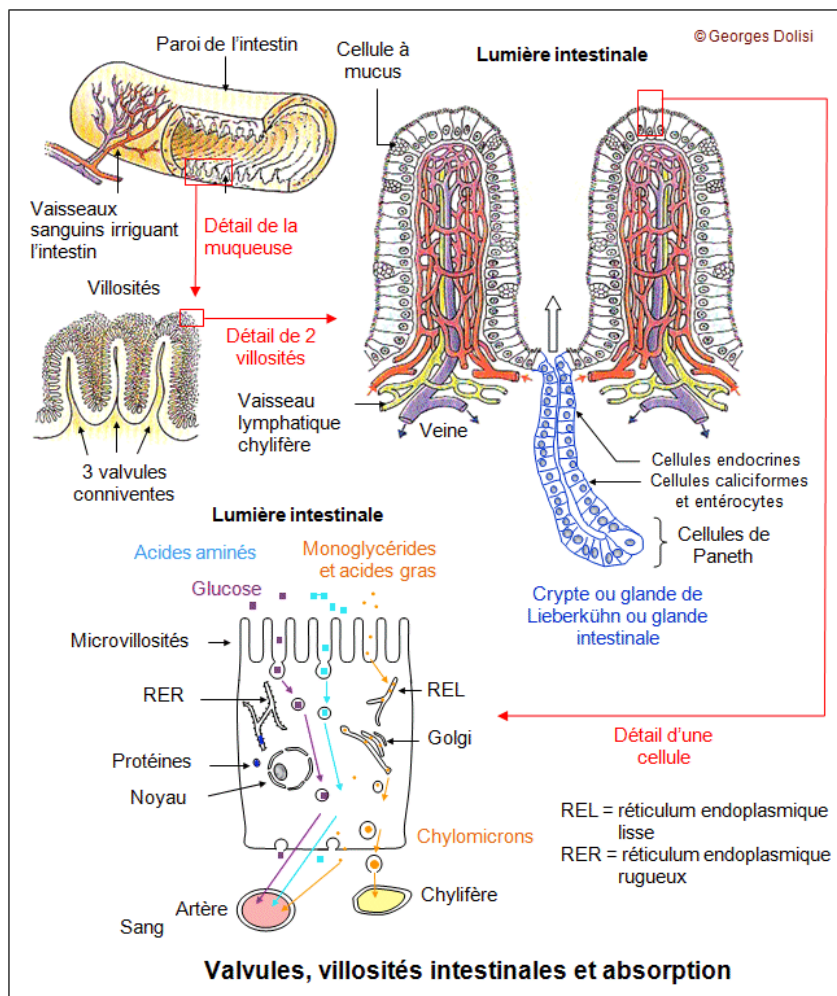


Figure 6 : Représentation des valvules conniventes et des villosités intestinales de l'intestin grêle (<http8>)

5.1.3.1 Cellules épithéliales

5.1.3.1.1 Les entérocytes

Les entérocytes, en grand nombre, sont les cellules absorbantes de l'intestin. Elles sont issues de cellules indifférenciées localisées dans les cryptes et se différencient en atteignant les villosités. Cette étape permet la polarisation de l'entérocyte : en effet le pôle apical de la membrane plasmique ou bordure en brosse contient des microvillosités consolidées par des microfilaments de myosine et d'actine permettant ainsi leurs mouvements. Les jonctions serrées permettent de séparer les membranes apicales et basolatérales.

5.1.3.1.2 Les cellules caliciformes

Elles sont situées principalement dans les cryptes. Elles permettent la synthèse ainsi que la libération de mucus dans la lumière intestinale grâce aux microvillosités.

5.1.3.1.3 Les cellules de Paneth

Tout comme les cellules caliciformes, elles sont localisées au niveau des cryptes. Elles produisent le lysozyme, enzyme dégradant la paroi des bactéries.

5.1.3.1.4 Les cellules endocrines

Elles sont prédominantes dans les cryptes ou dans la partie inférieure des villosités. Elles possèdent de nombreuses microvillosités et des granules sécrétoires. De plusieurs types, elles synthétisent différents médiateurs endocrines (paracrines).

5.1.3.2 Cellules de la lamina propria

La lamina propria correspond au tissu conjonctif situé sous l'épithélium. Elle est constituée par de nombreuses cellules qui contribuent à la défense immunitaire de l'organisme. Les plasmocytes ou lymphocytes T sont isolés ou regroupés en amas (plaques de Peyer) à proximité des cryptes. D'autres cellules tels que des mastocytes, des macrophages et polynucléaires y sont recrutés et infiltrant la barrière intestinale lors d'une infection ou d'un phénomène inflammatoire. Les plasmocytes secrètent les IgA dans la lumière intestinale. **(Schäffler A, Menche N, 2004), (Guénard H et al., 2001)**

5.1.4 Les jonctions serrées

Les jonctions serrées sont des structures qui s'établissent entre les cellules épithéliales et endothéliales. Elles permettent de séparer les deux domaines membranaires apical et basolatéral dont la constitution est différente au niveau des lipides et protéines. Les jonctions serrées forment ainsi une barrière qui permet de réguler la circulation de molécules et d'ions à travers l'espace para-cellulaire (voie para-cellulaire). **(Zahraoui A, 2004)**

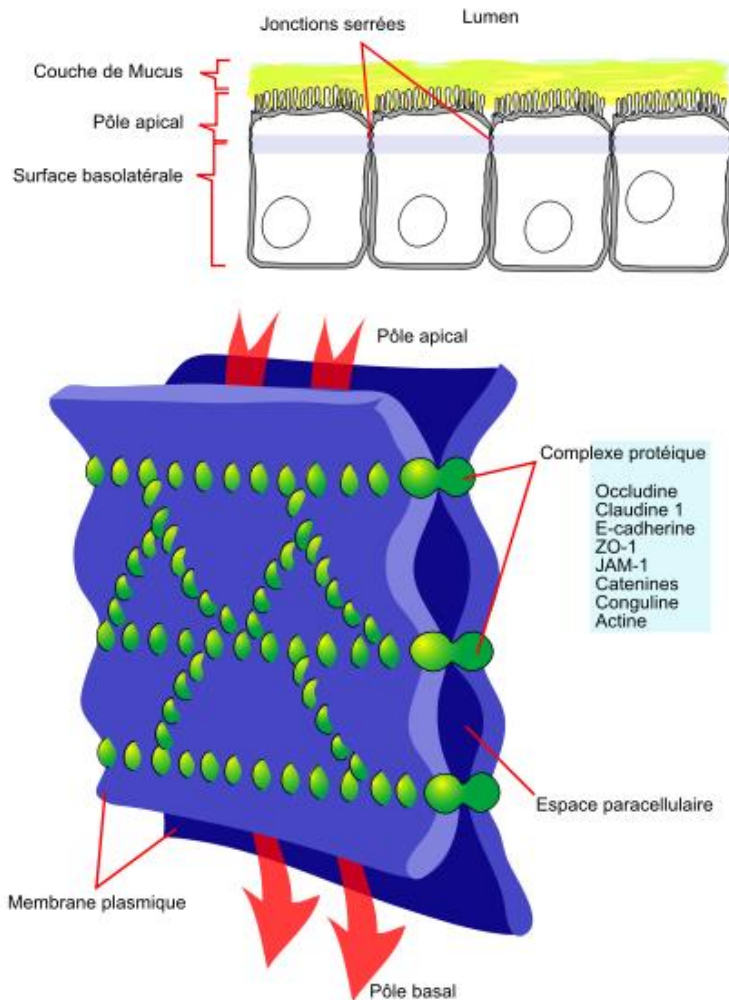


Figure 7: Localisation des jonctions serrées au niveau des cellules épithéliales et endothéliales (figure du haut) et composition des principales protéines membranaires des jonctions serrées (figure du bas) (http9)

Les jonctions serrées sont composés de quatre protéines membranaires (**Figure 7**) :

- Les claudines servent à créer des pores permettant à des ions et à des molécules de diffuser à travers l'espace para-cellulaire. Elles jouent aussi un rôle dans la polarisation des cellules épithéliales ainsi que dans la conservation de la résistance trans-épithéliale ;
- Les JAM (*junctional adhesion molecule*) seraient à l'origine de la formation des jonctions serrées. Elles vont réguler le passage de certaines cellules telles que les monocytes, leucocytes, ... à travers les cellules endothéliales ;
- L'occludine ;
- Crumb.

Il existe aussi un complexe protéique qui interagit avec les jonctions serrées (**Figure 8**). Il est constitué par :

- La zonula occludens ZO-1, ZO-2, ZO-3.

La ZO-1 est une phosphoprotéine qui nous intéressera dans la deuxième partie. Elle interagit avec les protéines des jonctions serrées mais aussi avec les autres protéines du complexe protéique et les microfilaments d'actine.

- La cinguline : elle permet l'adaptation des protéines ZO aux microfilaments d'actine ;
- L'afadine ;
- L'antigène 7H6.

(Assimakopoulos SF et *al.*, 2011) (Zahraoui A, 2004)

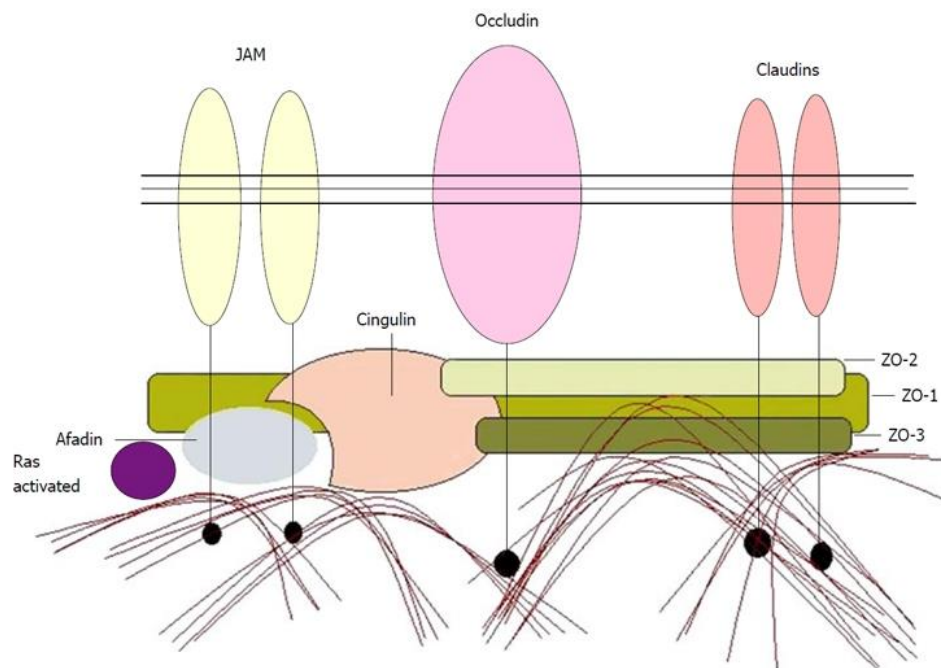


Figure 8: Schéma représentant l'organisation et la composition des principales protéines des jonctions serrées (Zonula occludens, JAM, Claudine, Occludine, ...)

5.2 Sensibilité au gluten/Maladie cœliaque

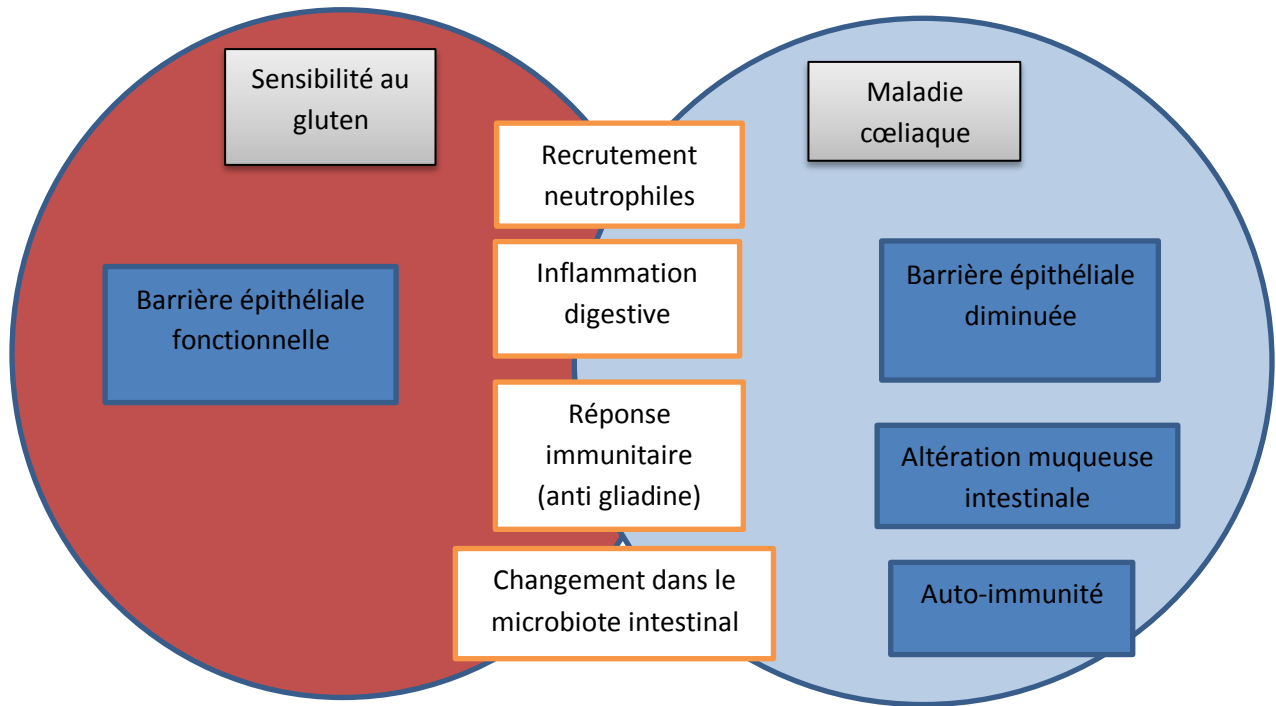


Figure 9: Similitudes et différences entre la sensibilité au gluten et la maladie cœliaque (Volta U et al., 2013)

5.2.1 Maladie cœliaque

En plus de l'inflammation digestive, la maladie cœliaque se traduit par les manifestations histologiques suivantes :

- Une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux ;
- Une atrophie des villosités ;
- Une hypertrophie des cryptes ;
- Une diminution du ratio villosités/cryptes.

(Sapone A et al., 2012)

Les différents stades de la maladie sont décrits sans la classification de Marsh-Oberhuber (partie diagnostic).

5.2.2 Sensibilité au gluten

Les patients sensibles au gluten présentent une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux de la classe γ et δ , une infiltration lymphocytaire ainsi qu'une inflammation mineure de la muqueuse intestinale. Contrairement à la maladie cœliaque, il n'y a pas de modifications de l'architecture des cryptes et des villosités. **(Czaja-Bulsa G, 2014)**

5.2.3 Manifestations biologiques dans la maladie cœliaque

Au moment du diagnostic de la maladie cœliaque, les patients peuvent montrer des signes de malabsorption de certains nutriments pouvant aboutir à des carences. Les principales rencontrées étant :

- Le fer ;
- La vitamine B6 et B12 ;
- La vitamine D ;
- Le calcium .

(Abenavoli L et al.,2015)

D'autres carences peuvent également survenir dans la maladie : magnésium, zinc, vitamine K, certains facteurs de coagulation (II, VII, X).Une hypoprotéinémie peut également être observée. **(Jadoulle V, 2002)**

L'annexe 1 représente les valeurs des différents micronutriments en fonction de l'atrophie des villosités. **(Kemppainen TA et al., 1998)**

6. Diagnostic

La détection d'anticorps spécifiques et la réalisation d'une biopsie sont les examens de référence pour le diagnostic de la maladie cœliaque. **(Bai JC et al. 2012)**. Concernant la sensibilité au gluten, il n'existe pas de marqueurs spécifiques, le diagnostic peut être proposé une fois que l'allergie au blé et la maladie cœliaque ont été exclus, il sera alors confirmé par un test de provocation oral. **(Czaja-Bulsa G, 2014)**

6.1 Sous type de la maladie cœliaque

Le **tableau III** représente la classification des sous-types de la maladie cœliaque compatible avec les recommandations de l'ESPGHAN (Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique) ainsi qu'avec la terminologie proposée par des médecins à Oslo en 2011.

Tableau III : Classification des sous-types de la maladie cœliaque (Classique, non classique, asymptomatique et potentielle)

Sous type	Signes cliniques	Sérologie	HLA	Classification Marsh-Oberhuber
Classique	+	+	+	Type 2 ou 3 a, b ou c
Non classique	+	+	+	Type 2 ou 3 a, b ou c
Asymptomatique	-	+	+	Type 2 ou 3 a, b ou c
Potentielle	+/-	+	+	Type 0 ou 1

- Classique : Les patients présentent le plus souvent des symptômes gastro-intestinaux ;
- Non classique : Dans ce cas, il y a une prédominance des manifestations extra-digestives ;
- Asymptomatique : Les patients ne présentent pas de symptômes mais possèdent des lésions intestinales ;
- Potentielle : Les sujets possèdent les anticorps et le génotype spécifiques à la maladie cœliaque mais ne présentent pas de modifications de la structure intestinale. **(Bai JC et al., 2012) (Ontiveros N et al., 2015)**

6.2 Génotypage HLA

La recherche du génotype HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 peut être réalisée chez des patients suspectés de la maladie cœliaque et n'ayant pas réagi à un régime sans gluten. Un résultat négatif exclut quasiment la maladie (moins de 1% des patients cœliaques ne possèdent pas le génotype HLA-DQ2 ou DQ8). De plus, cette méthode peut être utilisée chez des patients sous régime sans gluten et n'ayant jamais réalisés les examens nécessaires avant de changer leurs alimentations. (Ludvigsson JF et al., 2014)

6.3 Détection d'anticorps

La recherche d'anticorps sérologiques spécifiques permet de confirmer le diagnostic de maladie cœliaque chez des patients présentant une entéropathie et d'identifier les patients chez qui il serait nécessaire de réaliser une biopsie. Quatre types d'anticorps sont recherchés :

- Les auto-anticorps anti-endomysium (IgA-EMA) ;
- Les auto-anticorps anti-transglutaminase (IgA-TGA) ;
- Les anticorps anti-peptides désamidés de la gliadine (IgA-DPG) ;
- Les anticorps anti-gliadine (IgG et IgA-AGA) jugés obsolètes aujourd'hui.

(Bai JC et al., 2012)

Le **tableau IV** met en avant la sensibilité et la spécificité des anticorps utilisés pour détecter la maladie cœliaque.

Bien qu'il n'existe pas d'anticorps spécifiques dans la sensibilité au gluten, 50% des patients possèdent des anticorps anti-gliadine (IgG-AGA). (Czaja-Bulsa G, 2014)

Tableau IV : Sensibilité et spécificité des anticorps utilisés pour détecter la maladie cœliaque (Gujral N et al., 2012) (Godat S et al., 2013)

Anticorps	Sensibilité (95% IC) (%)	Spécificité (95% IC) (%)
IgG AGA	57-78	71-87
IgG AGA	55-100	71-100
IgA EMA	86-100	98-100
IgA TGA	77-100	91-100
IgA TGA et EMA	98-100	98-100
IgA DPG	85,6-89,9	92,5-95,5

IC = intervalle de confiance

6.4 Biopsie

Malgré une sérologie positive, la réalisation d'une biopsie de l'intestin grêle reste la meilleure méthode pour confirmer le diagnostic. Les anomalies structurales observées sont décrites dans la classification de de Marsh-Oberhuber et dans la nouvelle classification modifiée de Corazza (**Tableau V**) :

Tableau V : Classification de Marsh-Oberhuber et nouvelle classification modifiée de Corazza (Gujral N et al., 2012), (Dickson BC et al., 2006)

Classification Marsh-Oberhuber	0	1	2	3			4
				3a	3b	3c	
Nouvelle classification modifié (Corazza)		Grade A		Grade B1		Grade B2	
Lésions	Préinfiltrative	Infiltrative	Infiltrative-hyperplasique	Destructive			Atrophique - Hypoplasique
Hypertrophie cryptes	-	-	+	+	+	+	-
Atrophie des villosités	-	-	-	Mineure	Modérée	Totale	Totale
Nombres lymphocytes intra-épithéliaux/ entérocytes	<30%	>30%	>30%	>30%	>30%	>30%	<30%

Au vu des caractéristiques de cette classification, les patients sensibles au gluten sont situés au stade 0 ou 1 de la classification Marsch-Oberhuber. (**Czaja-Bulsa G, 2014**)

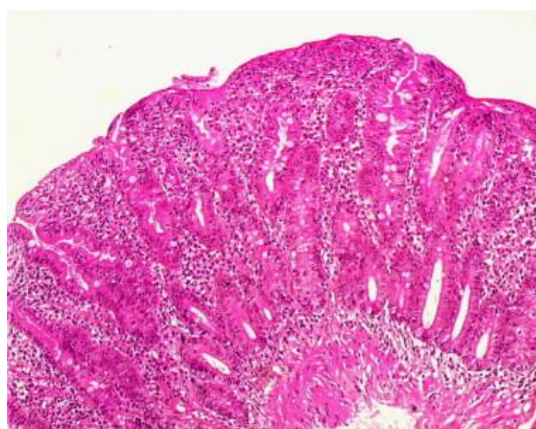


Figure 10 : Atrophie des villosités (http2) Stade Marsh 3c



Figure 11 : Villosités intactes (http10)

6.5 Test de provocation oral

Si les symptômes disparaissent après l'élimination du gluten, il y a une susceptibilité de sensibilité au gluten confirmée alors par un test de provocation oral en double aveugle (réalisé après un régime sans gluten pendant 3 semaines). **(Catassi C et al., 2013)**

Cette méthode est aussi utilisée pour diagnostiquer l'allergie au blé. Pour distinguer ces deux troubles, l'allergie au blé est médiée par des IgE et les symptômes apparaissent dans les deux heures suivant l'ingestion de gluten alors que dans la sensibilité au gluten, ceux-ci apparaissent plusieurs heures voire plusieurs jours après. **(Czaja-Bulsa G, 2014)**

Lorsque ce test est utilisé pour diagnostiquer la maladie cœliaque chez des patients sous régime sans gluten et n'ayant pas réalisé d'examen pour confirmer la maladie, les recommandations de l'ESPGHAN sont une prise de 15g de gluten quotidiennement et une revue de l'« *American Gastroenterological Association* » recommande cette pratique pendant au moins 4 semaines. **(Ontiveros N et al., 2015)**

6.6 Diagnostic différentiel

Concernant la maladie cœliaque, de nombreuses maladies arborent des modifications semblables de la muqueuse intestinale. **(Tableau VI)**

Tableau VI : Diagnostic différentiel de la maladie cœliaque (Bai JC et al., 2012)

Sprue tropicale	Maladie de Crohn
Sprue réfractaire	Gastroentérite éosinophile
Sprue collagène	Syndrome de Zollinger-Ellison
Entéropathie liée au VIH	Entéropathie auto-immune
Déficits immunitaires combinés	Lamblase
Lésions causées par les radiations	Ischémie chronique
Chimiothérapie récente	Entéropathie liée à un lymphome à cellules T
Maladie du greffon contre l'hôte	

6.7 Diagnostic différentiel entre allergie au blé, maladie cœliaque et sensibilité au gluten

Sapone et al. ont proposé un algorithme pour établir un diagnostic différentiel entre l'allergie au blé, la maladie cœliaque et la sensibilité au gluten. **(Figure 12)**

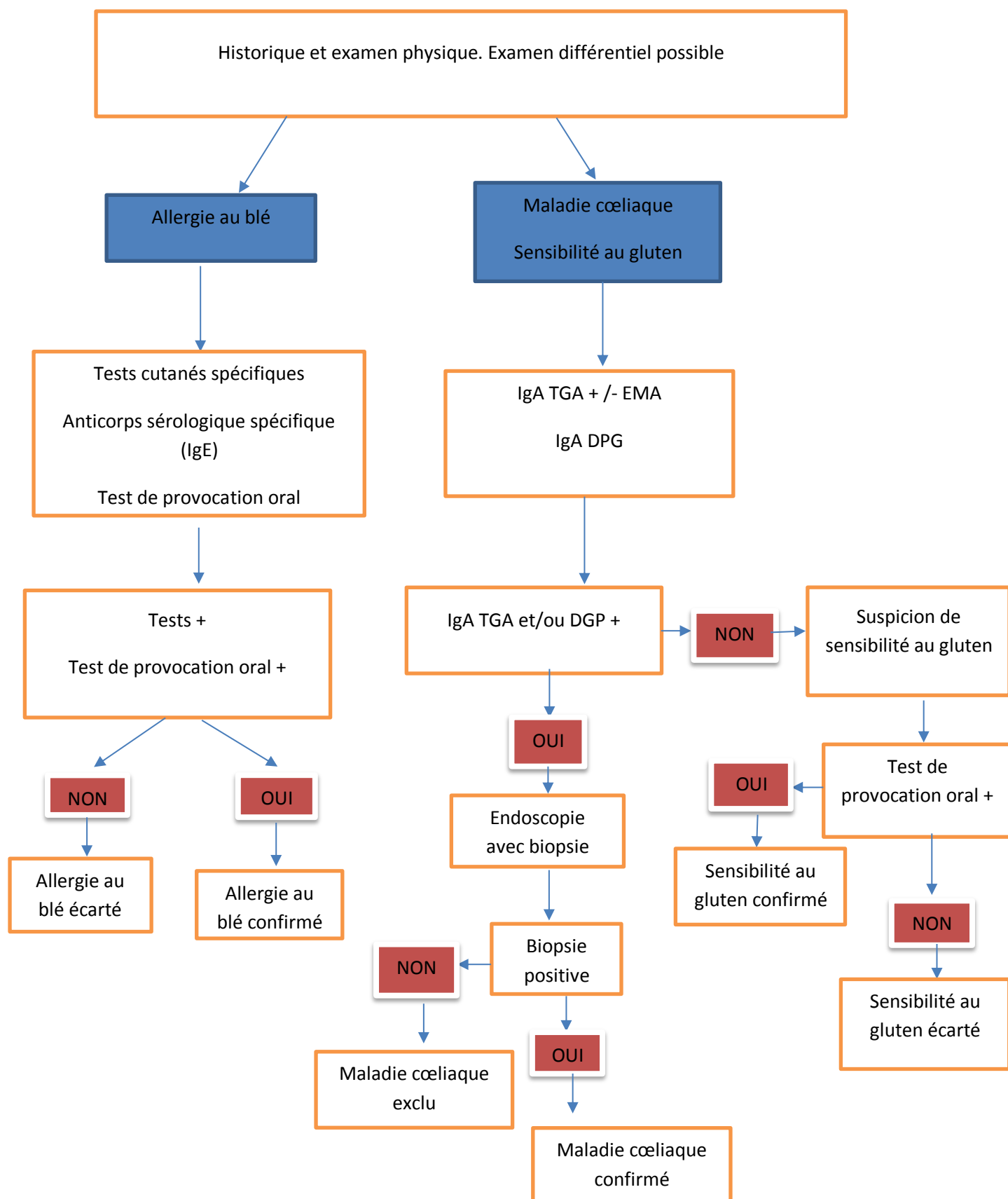


Figure 12: Diagnostic différentiel entre la maladie cœliaque, la sensibilité au gluten et l'allergie au blé (Sapone A et al., 2012)

PARTIE 2 : NUTRITION ET MICRONUTRITION

1. Gros intestin

1.1 Morphologie du gros intestin

Le gros intestin forme avec le rectum la partie finale du tube. L'absorption d'eau et d'électrolytes ainsi que la formation des selles s'effectue à ce niveau. Il est divisé en différentes parties :

- Le caecum avec l'appendice ;
- Le côlon segmenté en quatre parties : le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde. (**Figure 13**)

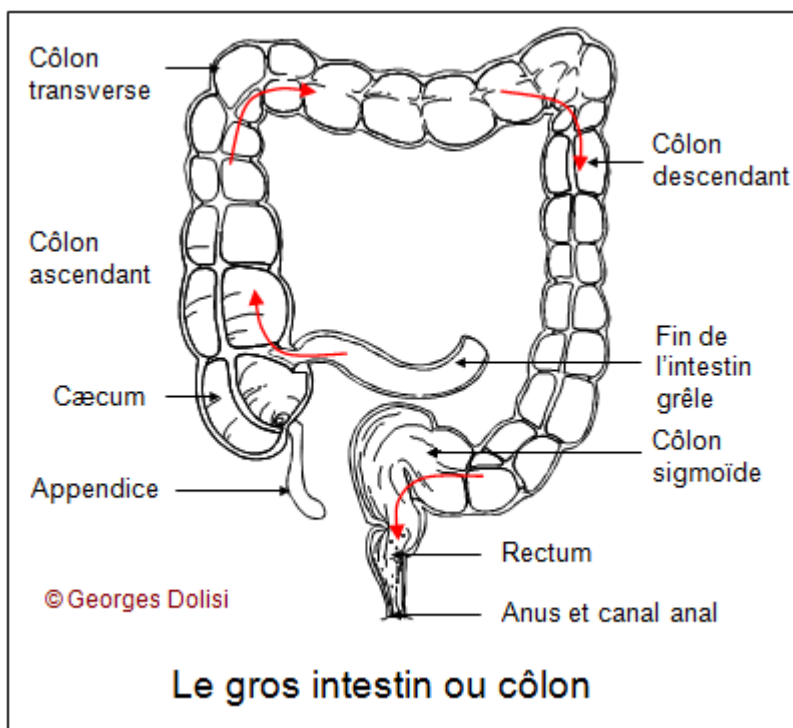


Figure 13: Schéma du gros intestin (<http11>)

1.2 Histologie du côlon

Contrairement à l'intestin grêle, l'épithélium du côlon ne contient pas de villosités mais possède de nombreuses cryptes. Les cellules absorbantes sont peu nombreuses et possèdent des microvillosités moins développées que celles des entérocytes. Cependant les cellules à mucus sont en plus grand nombre et les cellules endocrines sont situées principalement au fond des cryptes du côlon distal.

1.3 Flore microbienne du côlon

Le côlon est colonisé par plus de 99% des bactéries de l'organisme. L'intestin grêle héberge entre mille et un million de micro-organismes, ce chiffre augmente considérablement entre le caecum (un milliard par mL) et le côlon gauche (mille milliards par mL).

Concernant l'activité métabolique, ces bactéries jouent plusieurs rôles :

- Elles transforment 40% de l'urée issue du foie en ammoniac.
- Elles hydrolysent par l'intermédiaire des peptidases bactériennes les protéines endogènes en acides aminés.
- Elles dégradent par fermentation les glucides non absorbés par l'intestin grêle. Cette opération produit des gaz intestinaux et des monosaccharides. Ces monosaccharides sont ensuite digérés par les bactéries pour aboutir à la formation d'acides gras à chaîne courte (acide butyrique, propionique et acétique), source d'énergie pour l'épithélium colique. **(Schäffler A, Menche N, 2004), (Guénard H et al., 2001)**

2. Probiotique/Prébiotique/Microbiote intestinal

2.1 Microbiote intestinal

2.1.1 Généralités

Pour donner une définition générale, un microbiote désigne l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus) retrouvés dans un environnement. Ainsi chez l'être humain, il existe un microbiote cutané mais aussi un microbiote intestinal correspondant à la flore intestinale.

Ce dernier est composé par plus de 100000 milliards de micro-organismes (principalement des bactéries et des virus) localisés dans l'intestin grêle et le colon (**Tableau VII**). Il se développe pendant les deux premières années de la vie et participe à de nombreuses tâches notamment :

- Fermentation de substrats présents au niveau du colon ;
- Protection contre des micro-organismes pathogènes ;
- Maturation du système immunitaire ;
- Synthèse de vitamines.

Son altération provoque un déséquilibre dans sa composition (=dysbiose) et peut conduire à diverses pathologies comme le syndrome de l'intestin irritable ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). (**Gérard P, 2015**)

Tableau VII: Localisation des micro-organismes du microbiote intestinal au niveau de l'intestin grêle et du côlon (http12)

Intestin grêle	Côlon
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Clostridium</i>
<i>E.coli</i>	<i>Ruminococcus</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Lactobacillus</i>
<i>Veillonella</i>	<i>E.coli</i>
	<i>Enterobacteria</i>

La flore prédominante est présente à des concentrations de 10^9 à 10^{11} UFC/g constituées essentiellement par des bactéries anaérobies strictes :

→ *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* ainsi que *Ruminococcus* et *Peptostreptococcus*.

La flore minoritaire est présente à des concentrations de 10^6 à 10^8 UFC/g constituées par des bactéries aéro-anaérobies facultatives.

→ *Enterobacteria*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, ... C'est une flore potentiellement pathogène, malgré tout Il existe un équilibre ou symbiose entre ces deux populations. **(Rambaud J.C et al., 2004)**

L'autre flore, transitoire et présente à des concentrations inférieures à 10^6 UFC/g correspond à des bactéries circulant le long du tractus digestif sans le coloniser (excepté lors d'une situation pathologique). De nombreuses espèces sont retrouvées tels que des levures du genre *Candida*, des bactéries du genre *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* et *epidermis* ainsi des entérobactéries du genre *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ou *Proteus*.

(BARON S, 2014)

2.1.2 Composition du microbiote intestinal dans la maladie cœliaque

De nombreuses études ont été réalisées pour établir les changements dans la composition du microbiote intestinal. La plupart de celles-ci indiquent une diminution des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ayant le potentiel d'inhiber les effets toxiques induits par le gluten ainsi qu'une augmentation des bactéries à Gram négatives comme *Bacteroides* et *E.coli* possédant un potentiel inflammatoire. Une accumulation de *Bacteroides fragilis* a également été observée chez des patients cœliaques. Cette bactérie, codant pour les métalloprotéases, est fréquemment observé dans les infections opportunistes. **(Cenit MC et al., 2015), (BONAITI V, 2012)**

En 2007, Inmacula Nadal et al. ont déterminé la composition du microbiote intestinal chez trois groupes d'enfants. Le premier composé de 20 sujets présentant la forme active de la maladie et ne suivant pas de régime sans gluten, le deuxième constitué de 10 enfants présentant la forme non active de la maladie et sous régime sans gluten depuis 1 à 2 ans et un groupe contrôle de 8 enfants. (Résultats en **Annexe 2**).

L'étude démontre :

- Des proportions supérieures de bactéries Gram négative chez les enfants présentant la forme active de la maladie cœliaque comparée aux deux autres groupes.
- Des bactéries *Bacteroides* et *E.coli* plus abondantes dans la forme active de la maladie par rapport aux contrôles et une tendance à être normalisée dans la forme non active.
- Un ratio *Lactobacillus-Bifidobacterium* considérablement réduit face au ratio *Bacteroides-E.coli* peu importe le type de la maladie comparé aux sujets contrôles. **(Nadal I et al., 2007)**

Dans une autre étude, Maria Carmen Cenit et *al.* ont retrouvé un nombre réduit de *Bifidobacterium spp* et *B. longum* ainsi qu'une augmentation du nombre de *Bacteroides spp.* dans les selles et les biopsies intestinales de patients cœliaques traités et non traités par un régime sans gluten comparé aux sujets sains.

D'après ces études, il est difficile d'affirmer si les changements observés dans le microbiote intestinal sont une cause ou une conséquence dans le développement de la maladie cœliaque. De plus, le régime sans gluten semblerait influencer la composition du microbiote intestinal. **(Cenit MC et *al.*, 2015)**

Les principales études réalisées sur la composition du microbiote intestinal chez les sujets cœliaques sont retrouvées en **Annexe 3. (De Sousa Moraes LF et *al.*, 2014)**

2.1.2.1 Genre *Bifidobacterium*

Maria Carmen Collado et *al.* dans une étude publiée en 2008 ont analysé la prévalence et la quantité d'espèces de *Bifidobacterium* chez des enfants possédant la forme active et inactive de la maladie cœliaque ainsi que chez des sujets sains à partir de biopsies intestinales et échantillons fécaux. (Résultats en **Annexe 4 et 5**)

Cette étude démontre une réduction du nombre total de bactéries *Bifidobacterium* dans la forme active et inactive de la maladie cœliaque. Les principales espèces retrouvées dans les deux types d'échantillons sont *B. longum*, *B. bifidum* et *B. catenulatum* suivi de *B. breve* et *B. lactis*. Malgré une diminution par rapport aux sujets sains, *B. longum* reste la bactérie la plus retrouvée dans les deux types de la maladie. La diminution de certaines espèces pourrait survenir suite à l'instauration du régime sans gluten. L'influence du régime sans gluten sur la composition du microbiote intestinal sera analysée plus tard.

Les Bifidobactéries influencent la réponse immunitaire selon l'espèce et la souche utilisée. Elles participent à la polarisation de la réponse immune en modulant la production déséquilibrée de cytokines dans les maladies de type Th1 et Th2 ainsi que dans l'inflammation survenant au cours de la maladie cœliaque. Les espèces telles que *B. adolescentis* et *B. catenulatum* pourraient favoriser une réponse de type Th2 caractéristique des phénomènes inflammatoires dans les allergies. Au contraire, *B. longum* possède des propriétés anti-inflammatoires grâce à leurs habilités à stimuler la production de cytokines régulatrices telles que l'IL-10.

Ainsi l'administration de certaines espèces et souches de *Bifidobacterium* pourraient constituer une thérapie adjuvante dans le traitement de la maladie cœliaque malgré le manque d'investigations sur ce sujet. **(Collado MC et *al.*, 2008)**

2.2 Probiotique

2.2.1 Généralités

Selon la FAO et l'OMS, « Un probiotique désigne un micro-organisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte ». Cet effet bénéfique pour la santé ne peut être confirmé que par des tests *in vivo* bien que des études *in vitro* sont réalisés en premier lieu pour assurer par exemple la sûreté d'un probiotique. Un certain nombre de critères sont à respecter pour assurer son utilisation :

- Résistance dans le tube digestif (acidité gastrique et acidité de la bile) ;
- Adhésion aux cellules épithéliales intestinales ;
- Activité antimicrobienne ;
- Réduction de l'adhésion des pathogènes aux surfaces ;
- Capacité à hydrolyser les sels biliaires.

Une souche probiotique est classée par genre, espèce et par une désignation alphanumérique. **(Guarner F et al., 2011)**

Le **tableau VIII** représente les principaux genres et espèces considérés comme des probiotiques.

Tableau VIII: Principaux genres et espèces considérés comme des probiotiques

Genre	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Saccharomyces</i>	<i>Lactococcus</i>	<i>Streptococcus</i>
Espèce	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. plantarum</i>	<i>B. infantis</i> <i>B. animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i>	<i>S. bayanus</i> <i>S. cerevisiae</i> <i>S. boulardii</i>	<i>L. lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	<i>S. pyrogenes</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. thermophilus</i>
	<i>Enterococcus</i>	<i>Bacillus</i>	<i>Escherischia</i>		
	<i>E. faecum</i> <i>E. durans</i>	<i>B. subtilis</i> <i>B. coagulans</i> <i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i> Nissle		

Les probiotiques sont utilisés aujourd'hui pour améliorer l'état de santé des patients. Les principales propriétés recherchées sont :

- Stimulation du système immunitaire ;
- Stimulation du microbiote intestinale ;
- Amélioration des propriétés du microbiote fécale ;
- Prévention et traitement de la diarrhée ;
- Traitement du syndrome de l'intestin irritable, des maladies inflammatoires et constipation ;
- Réduction des symptômes dans l'intolérance au lactose et autres allergies alimentaires ;
- Diminution du taux de cholestérol.
- ...

(Fijan S, 2014)

2.2.2 Action des probiotiques sur la barrière épithéliale

Les probiotiques ne doivent pas forcément coloniser le tractus intestinal pour exercer leurs effets. Selon la souche du probiotique utilisé, il existe trois principales méthodes par lesquelles les probiotiques ciblent la barrière épithéliale (**Figure 14**).

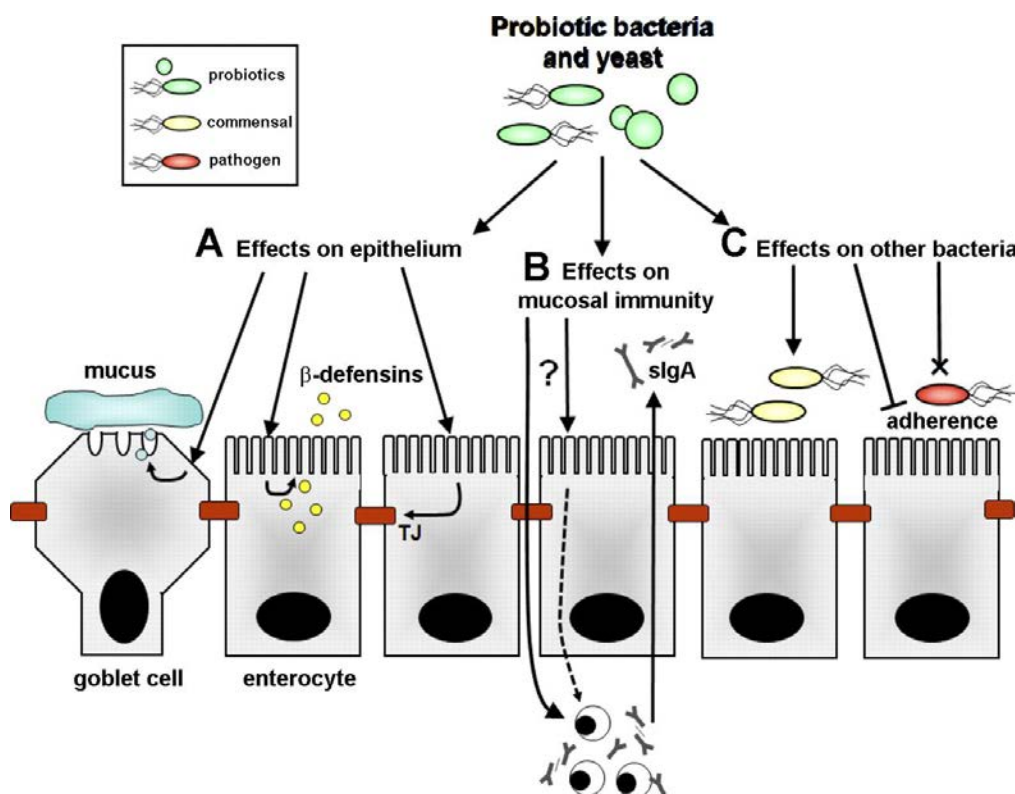


Figure 14: Schéma représentant les trois différents modes d'action des probiotiques sur la barrière épithéliale (effets sur l'épithélium, effets sur l'immunité des muqueuses et effets sur les autres bactéries)

2.2.2.1 Effets sur l'épithélium

2.2.2.1.1 Production de mucus

Les cellules caliciformes (*goblet cells* en anglais) sont retrouvées tout le long du tractus intestinal. Elles expriment et secrètent des mucines qui entrent dans la composition du mucus. Celui-ci permet la protection de l'épithélium intestinal contre les potentiels antigènes et molécules nuisibles. C'est aussi la première barrière que rencontrent les bactéries intestinales.

Les probiotiques augmentent l'expression et la sécrétion de mucines par les cellules caliciformes permettant ainsi de limiter le passage des bactéries à travers la muqueuse intestinale.

2.2.2.1.2 β -défensine

Au niveau intestinal, il existe deux familles de peptides antimicrobiens impliqués dans la défense de l'organisme contre les pathogènes : les défensines et les cathelicidines. Les probiotiques permettent d'augmenter la sécrétion des β -défensines dans le mucus par l'intermédiaire des cellules épithéliales afin de prévenir la prolifération des bactéries commensales et pathogènes. De plus ce phénomène permet de contribuer à l'intégrité de la barrière épithéliale.

2.2.2.1.3 Jonctions serrées

Les probiotiques améliorent également la stabilité des jonctions serrées permettant ainsi de réduire la perméabilité intestinale.

2.2.2.2 Effets sur l'immunité des muqueuses

2.2.2.2.1 IgA sécrétoires

Les plaques de Peyer situées dans la sous muqueuse intestinale sont le site principal d'induction de la réponse immunitaire face à une agression. Près de 80% de plasmocytes y sont retrouvés. A ce niveau, les lymphocytes B sont activés et terminent leurs différenciations en plasmocytes avec production d'IgA.

Les IgA sécrétoires (sIgA) résultent de la combinaison d'IgA dimérique et de la pièce sécrétoire permettant de contribuer à l'homéostasie intestinale et de limiter l'invasion des bactéries pathogènes ou commensales dans l'épithélium intestinal grâce à leurs liaisons aux antigènes.

Les probiotiques possèdent la capacité d'accroître le nombre de cellules productrices d'IgA dans la lamina propria et ainsi de promouvoir la sécrétion d'IgA dans la lumière intestinale.

2.2.2.3 Effets sur les autres bactéries

2.2.2.3.1 Altération du microbiote intestinal

Les probiotiques peuvent altérer la composition du microbiote intestinal permettant ainsi une amélioration indirecte de l'intégrité de la barrière épithéliale à travers les bactéries commensales.

2.2.2.3.2 Production de molécules antimicrobiennes

Les probiotiques possèdent également la capacité d'inhiber ou d'éliminer les agents pathogènes grâce à la production de molécules antimicrobiennes (acide gras à chaîne courte, bactériocines et microcines). Ces deux dernières sont des peptides similaires possédant une activité bactéricide ou bactériostatique et sont également produits par les bactéries commensales.

Les bactériocines perturbent la membrane interne de bactéries gram négatifs ou interfèrent avec la formation de la paroi cellulaire permettant la formation de pores. Les microcines quant à elles agissent sur la membrane interne, sur les enzymes impliqués dans la synthèse et la structure de l'ADN et l'ARN ainsi que sur les enzymes synthétisant les protéines. Ces molécules éliminent les bactéries pathogènes et conservent ainsi une barrière épithéliale intacte.

2.2.2.3.3 Adhérence à l'épithélium intestinal

Pour finir, les probiotiques entrent en compétition sur les sites de liaisons des bactéries notamment au niveau des mucines ou des cellules épithéliales pour empêcher leurs colonisations. (Ohland CL et al., 2010)

2.2.3 Mode d'action des probiotiques dans la maladie cœliaque

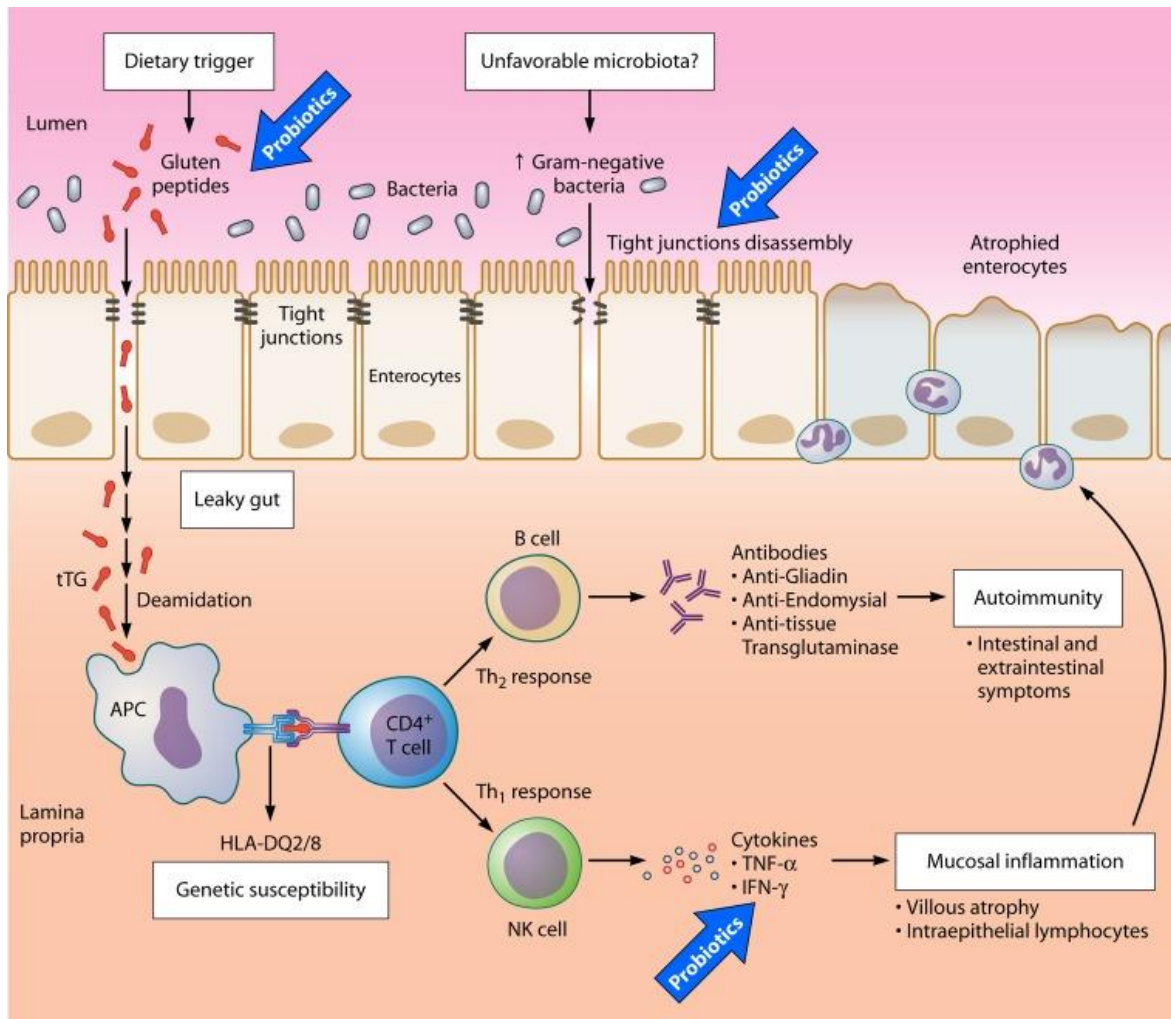


Figure 15: Schéma des trois principaux modes d'action supposés des probiotiques dans la maladie cœliaque (hydrolyse des fractions toxiques des peptides dérivés du gluten, amélioration de la stabilité des jonctions serrées et modulation de la production de cytokines pro et anti-inflammatoires

L'administration de probiotiques dans la maladie cœliaque permettrait de restaurer la barrière épithéliale et de diminuer l'inflammation de la muqueuse intestinale. La **figure 15** représente les 3 principaux modes d'action supposés des probiotiques.

2.2.3.1 Les peptides toxiques du gluten

Les probiotiques pourraient hydrolyser les fractions toxiques des peptides dérivés du gluten responsables de la survenue de la maladie cœliaque.

2.2.3.2 Assemblage des jonctions serrées

Comme il a déjà été vu précédemment, les probiotiques pourraient améliorer la stabilité des jonctions serrées et par cela empêcher l'absorption du gluten.

2.2.3.3 Production de cytokines

Pour finir, l'administration de probiotiques pourraient diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ) et promouvoir la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL-10). **(De Sousa Moraes LF et al., 2014)**

2.2.3.4 Etude de quelques probiotiques

Pour tenter d'améliorer les troubles liés à l'ingestion de gluten, plusieurs études ont été effectuées sur l'administration de souches probiotiques chez l'Homme mais aussi chez des animaux (principalement des souris).

2.2.3.4.1 Saccharomyces boulardii KK1

Chrisitina Papista et al. ont mimé la maladie cœliaque chez des souris sensibilisés au gluten. Ces cobayes ont alors exprimé une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, d'IL-15, de cyclooxygenase-2 (COX-2) ainsi que des anticorps anti-TG2 et anti-gliadine.

L'administration orale de *Saccharomyces boulardii* KK1 chez ces souris a permis d'hydrolyser l' α -gliadine et d'améliorer les manifestations cliniques ainsi que l'entéropathie liée au gluten. Ce probiotique a également diminué la production de cytokines pro-inflammatoires et régulé l'expression du récepteur CD71. **(Papista C et al., 2012)**

2.2.3.4.2 Lactobacillus casei ATCC 9595

L'administration de gliadine, de toxines cholériques et d'indométacine chez des souris transgéniques HLA-DQ8 a provoquée des lésions intestinales. L'apport de *L. casei* a permis de réduire la production de TNF- α et de réparer les dommages causés à l'intestin, cependant aucun effet positif sur la production d'IFN γ , IL-10 et IL-4 n'a été détecté. **(Pozo-Rubio T et al., 2012)**

Précédemment d'autres scientifiques ont démontré que *Lactobacillus casei* accroît la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T vis-à-vis de la gliadine sans induire d'entéropathie. **(D'Arienzo R et al., 2011)**

2.2.3.4.3 Lactobacillus rhamnosus GG

Le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG (appelé aussi ATCC 53103) a montré des propriétés dans la prévention et le traitement de différentes maladies gastro-intestinales. Dans l'étude suivante, Orlando et al. ont décidé d'administrer de la gliadine chez des cellules Caco-2 (cellules tumorales qui dans certaines conditions se différencient en cellules intestinales permettant de mimer une barrière épithéliale fonctionnelle) et d'étudier les effets du probiotique sous 3 formes différentes (viable, tuée par la chaleur et dans un milieu conditionné).

L'administration de gliadine chez les cellules Caco-2 a provoqué une altération de la perméabilité paracellulaire. La co-administration des 3 formes de *Lactobacillus rhamnosus* GG en présence de gliadine a permis une restauration de la barrière épithéliale, mais seulement la forme viable a permis une augmentation de l'expression des gènes codant pour la ZO-1, la claudine-1 et l'occludine. La présence de polyamines, molécules impliquées dans l'expression et la fonction des protéines des jonctions intercellulaires mais aussi dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal est indispensable pour que le probiotique exerce pleinement son effet. **(http13) (Orlando A et al., 2014)**

2.2.3.4.4 Bifidobacterium lactis

K. Lindfors et al. ont évalué le potentiel de *B. lactis* à réparer les dommages causés par des peptides de la gliadine digérés sur des cellules Caco-2. Le probiotique a démontré une capacité à protéger les cellules épithéliales contre les dommages causés par l'administration de gliadine et ceci grâce à un ensemble de peptidase permettant d'hydrolyser la gliadine en peptides inoffensifs. Son apport dans le milieu de culture a également permis de rétablir la résistance transépithéliale et l'expression de la protéine ZO-1 ainsi que de contrecarrer les plissements de la membrane des cellules Caco-2.

B. lactis pourrait apporter une protection à la muqueuse intestinale contre les traces de gluten présentes dans les produits labélisés sans gluten et accélérer le rétablissement de cette muqueuse après l'adoption d'un régime sans gluten. **(Lindfors K et al., 2008)**

2.2.3.4.5 VSL#3

Une étude conduite en 2005 a eu pour but de démontrer la capacité de la préparation VSL#3 à réduire la toxicité des farines à base de blé durant un long processus de fermentation. VSL#3 est une composition à base de plusieurs souches probiotiques (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii spp. bulgaricus*).

VSL#3 dosé à 10^9 UFC/mL a permis d'hydrolyser complètement les deux épitopes toxiques dérivés de la gliadine (62-75 et 33 mer). De plus, lorsque la gliadine est traité avec cette préparation, les auteurs ont observé une réduction de la libération de zonuline et de la réorganisation des filaments d'actines entraînant ainsi une diminution de la perméabilité intestinale.

Dans le cadre alimentaire, l'activité protéolytique conférée par VSL#3 pourrait s'avérer être utile pour augmenter la palatabilité des produits sans gluten. **(De Angelis M et al., 2006)**

Cette préparation possède également d'autres propriétés pouvant se montrer intéressantes :

- Renforcement de la barrière épithéliale ;
- Amélioration de la réponse immunitaire/anti-inflammatoire ;
- Amélioration des défenses de l'organisme.

D'ailleurs VSL#3 a déjà montré son efficacité dans d'autres maladies inflammatoires de l'intestin telles que le syndrome de l'intestin irritable. **(Vieira AT et al., 2013)**

2.2.3.4.6 Cas de l'elafine

Des chercheurs de l'université McMaster au Canada, de l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich, de l'INSERM et de l'INRA ont examiné le rôle de l'elafine, une protéine exprimée naturellement au niveau de l'épithélium gastro-intestinal et possédant des propriétés anti-inflammatoires.

Ces scientifiques ont déterminé l'expression de l'elafine chez des patients cœliaques traités et non traités ainsi que chez des sujets contrôles par immunofluorescence et son interaction avec la transglutaminase tissulaire TG2 *in vitro*. Ils ont également analysé son action chez des souris intolérantes au gluten en leur administrant une souche recombinante de *Lactococcus lactis* exprimant l'elafine.

L'étude a permis de mettre en évidence une réduction de l'expression de l'elafine chez des patients avec la forme active de la maladie cœliaque. De plus, les chercheurs ont affirmé que l'elafine interagissait bien avec la TG2 conduisant à une inhibition de la désamination de la gliadine en peptide 33-mer (fraction toxique de la gliadine).

Pour finir, chez les souris intolérantes au gluten, les chercheurs ont observé une réduction des lymphocytes intra-épithéliaux, une reconstitution de la barrière épithéliale intestinale, ainsi que le maintien de l'expression de la protéine ZO-1. L'élafine contribuerait ainsi à la diminution de l'inflammation intestinale ainsi que la restauration de la barrière épithéliale probablement en préservant l'intégrité des jonctions serrées.

A travers cette étude, l'élafine pourrait ainsi être utilisée en thérapeutique chez des personnes souffrant de troubles liés au gluten. (Galipeau HJ et al., 2014)

2.2.4 Etudes réalisées sur le rôle des probiotiques chez des patients cœliaques

2.2.4.1 *Bifidobacterium infantis* NLS (Natren Life Start)

Cette souche a été administrée chez des patients cœliaques non traités pour évaluer l'effet de ce probiotique indépendamment du régime sans gluten. Douze sujets ont reçu deux capsules (dosée à 2×10^9 UFC par capsule) avant les repas pendant 3 semaines, les dix autres sujets recevant un placebo tout en consommant 12g de gluten par jour.

Concernant les effets positifs, les patients recevant le probiotique ont connu une amélioration des symptômes gastro-intestinaux (en particulier constipation et ceux rencontrés lors d'une indigestion). Cependant aucun progrès n'a été observé sur la survenue de diarrhées et de maux de ventre. De plus, aucune modification de la perméabilité intestinale ainsi que certaines cytokines pro-inflammatoires n'a été notée.

Ce probiotique pourrait soulager certains symptômes rencontrés dans la maladie cœliaque et produire des changements immunologiques, malheureusement il ne permettrait pas de restaurer la perméabilité intestinale. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces observations. (Smecuol E et al., 2013)

2.2.4.2 *Bifidobacterium breve* BR03 et B632

Le but de l'étude suivante était d'examiner l'effet de ces deux souches probiotiques sur la production sérique des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et anti-inflammatoires IL-10 chez des enfants atteints de la maladie cœliaque pendant une durée de 3 mois. Pour cela, les auteurs ont réalisé une étude en double aveugle en incluant 18 enfants sains comme groupe contrôle et 49 enfants cœliaques sous régime sans gluten divisés en 2 groupes. Le premier (24 enfants cœliaques) recevant quotidiennement une dose de 2×10^9 UFC de *B.breve* BR03 et B632, le second groupe (25 enfants cœliaques) recevant le placebo.

L'étude a permis d'observer une diminution de la production de TNF- α chez les enfants cœliaques recevant les deux souches du probiotique B. Breve. Quant à l'IL10, les taux étaient en dessous du seuil de détection chez tous les groupes. (Klemenak M et al., 2015)

2.2.4.3 *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (ou ES1) et *Bifidobacterium bifidum* CECT 7365 (ou ES2)

La première étude effectuée en double aveugle, a consisté à administrer *B.longum* CECT 7347 chez enfants cœliaques récemment diagnostiqués et sous régime sans gluten pour évaluer son potentiel. La moitié des sujets (n=18) ont reçu une capsule dosée à 10⁹ UFC du probiotique et l'autre moitié un placebo pendant une période de 3 mois.

Les résultats obtenus ont indiqué une légère baisse de la concentration sérique de TNF-α ainsi qu'une diminution des lymphocytes CD3+ après l'administration de *B. longum* CECT 7347. De plus lors de la comparaison avec le groupe ayant reçu le placebo, les auteurs ont mis en évidence une réduction des IgA sériques et une diminution significative des bactéries *Bacteroides fragilis* dans les selles.

A travers ces éléments, ce probiotique pourrait améliorer l'état de santé des patients cœliaques ayant des difficultés à restaurer le microbiote intestinal et la réponse immunitaire même après un régime sans gluten. **(Olivares M et al., 2014)**

La deuxième étude concerne également *B.longum* ES1 mais aussi la souche *B. bifidum* ES2. Les échantillons de selles de 26 enfants cœliaques avec la forme active de la maladie, de 18 enfants cœliaques traités par un régime sans gluten et de 20 enfants sains ont été placés en présence de ces 2 souches de probiotiques *in vitro*. Les auteurs ont ainsi évalué la production de cytokines par les cellules mononucléaires humaines du sang périphérique.

A travers cette expérience, *B.longum* ES1 et *B. bifidum* ES2 ont supprimé le schéma inflammatoire induit par les cytokines pro-inflammatoire dans l'intestin (caractéristique de la réponse Th1 induite dans la maladie cœliaque) mais ont aussi augmenté la production d'IL-10. **(Medina M et al., 2008)**

Malgré l'intérêt d'administrer des probiotiques chez des patients cœliaques pour améliorer leur état de santé ou en complément d'un régime sans gluten, peu d'études ont été réalisées chez l'Homme. Des investigations plus nombreuses et approfondies devront être réalisées pour confirmer ces résultats.

2.2.5 Lactibiane Tolérance



Le Lactibiane Tolérance (**Figure 16**) est un complément alimentaire commercialisé par le laboratoire Pileje et composé de 5 souches microbiotiques :

- *Lactobacillus salivarius* LA 302
- *Lactobacillus plantarum* LA 301
- *Lactobacillus acidophilus* LA 201
- *Bifidobacterium lactis* LA 303
- *Bifidobacterium lactis* LA 304

Figure 16: Lactibiane Tolérance (<http14>)

Au regard de la composition du Lactibiane, *Lactobacillus plantarum* serait responsable d'une augmentation de l'expression de l'occludine et de la protéine ZO-1 lorsque cette souche est incubé avec des cellules Caco-2. *Lactobacillus salivarius* et *Lactobacillus acidophilus* améliorait quant à eux l'intégrité de la barrière épithéliale. De plus, *Bifidobacterium lactis* a permis de prévenir les dommages induits sur la barrière épithéliale en présence d'autres souches microbiotiques.

Deux études ont été effectuées concernant le Lactibiane Tolérance, la première réalisée par Mylene Nébo-Vivinus et *al.* concerne l'effet du produit sur la barrière épithéliale *in vitro* et *in vivo*.

Les auteurs ont alors suggéré que *Lactobacillus salivarius* et *Lactobacillus acidophilus* agiraient sur la perméabilité intestinale grâce aux interactions positives avec les autres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* composant le Lactibiane Tolérance.

Le Lactibiane Tolérance empêche *in vivo* et *in vitro* la détérioration de la barrière épithéliale. La régulation des protéines constituant les jonctions serrées permet une normalisation de la barrière épithéliale ainsi qu'une modulation de l'expression des récepteurs TLR-4 directement au niveau des cellules intestinales ou indirectement par interaction avec le microbiote intestinale. (**Nébot-Vivinus M et *al.*, 2014**)

L'autre étude effectuée par Sophie Drouault-Holowacz et *al.* a démontré le potentiel anti-inflammatoire des 4 souches probiotiques du produit (*Bifidobacterium lactis* LA 303, *Lactobacillus plantarum* LA 301, *Lactobacillus salivarius* LA 302 et *Lactobacillus acidophilus* LA 201) *in vitro* et *in vivo*.

Les auteurs ont étudié *in vitro* l'impact des souches sur le flux de cytokines après une journée de stimulation des cellules mononucléaires humaines du sang périphérique (PMBC) ainsi que leurs caractéristiques immunomodulatrices *in vivo* chez des souris ayant reçu du 2,4,6 acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS) induisant une colite aiguë.

Concernant la sécrétion de cytokines, les souches *Lactobacillus salivarius* LA 302 et *Bifidobacterium lactis* LA 303 en présence des PMBC ont contribué à la production d'IL-10. L'IL-10 est une cytokine immunorégulatrice qui permet de supprimer la production de cytokine pro-inflammatoire telle que le TNF- α et d'inhiber l'action des lymphocytes T.

De plus, ces deux souches stimulent dans une moindre mesure la production d'IL-12. Au contraire de l'IL-10, c'est une cytokine pro-inflammatoire principalement produite par les cellules dendritiques et les macrophages en réaction contre des bactéries ou autres agents infectieux. Parmi ces autres propriétés, l'IL-12 limite la différenciation des lymphocytes T auxiliaires Th2 modulateurs de la réponse immunitaire. Elle induit également la production d'IFN- γ et la production de cytokine pro-inflammatoire.

Dans le syndrome de l'intestin irritable, le phénomène inflammatoire s'accompagne d'une production d'IL-12 résultant de l'activation des lymphocytes auxiliaires Th1. L'intérêt du Lactibiane tolérance à travers les deux souches vues précédemment est d'induire la production d'IL-10. Ce dernier inhibe la production d'IL-12 et permet ainsi une diminution de l'inflammation intestinale. **(Drouault-Holowacz S et al., 2006)**

→ Posologie

Le Lactibiane Tolérance se présente sous forme de sachets ou de gélules. La posologie usuelle est d'une prise par jour avant le repas. **(http14)**

2.3 Prébiotique

2.3.1 Généralités

Gibson et *al.* ont proposé en 2004 une définition d'un prébiotique :

« Le prébiotique est un ingrédient fermenté sélectivement qui induit des changements spécifiques de la composition et/ou de l'activité de la microflore intestinale, conférant des bénéfices pour la santé et le bien-être de l'hôte » **(Gibson GR et al., 2010)**. En pratique, il s'agit de la « nourriture » des probiotiques et des micro-organismes siégeant dans l'intestin. Les principaux prébiotiques sont représentés dans le **tableau IX**.

Les fibres alimentaires possédant les propriétés de prébiotiques ne sont pas digérées lors de leur passage dans le tractus gastro-intestinal et atteignent donc le colon en parfait état. C'est à ce niveau qu'ils subissent des réactions de fermentations par des bactéries aboutissant à la formation d'acide gras à chaîne courte (SCFA : *short chain fatty acids*). **(Conseil de l'europe, 1998)**

Les principaux SCFA produits dans le colon sont :

- Le butyrate : c'est le produit de fermentation le plus étudié, il constitue la majeure source d'énergie des colonocytes. Il aurait également été associé dans le processus anti-inflammatoire avec augmentation des lymphocytes T régulateurs et diminution de l'IFN- γ dans un modèle expérimental du syndrome de l'intestin irritable
- L'acétate : c'est l'acide gras le plus abondamment produit. Des propriétés anti-inflammatoires ont été récemment associées à l'acétate
- Le propionate

(Vieira AT, 2013)

Comme pour les probiotiques, certains critères sont à respecter pour définir la qualité d'un prébiotique :

- ✓ Exercer un effet bénéfique une fois consommé ;
- ✓ Ne présenter aucune toxicité ni pouvoir pathogène ;
- ✓ Contenir un nombre important de cellules viables ;
- ✓ Avoir la capacité de survivre et de se métaboliser dans l'intestin ;
- ✓ Conserver sa viabilité pendant son stockage et son utilisation ;
- ✓ Résister à l'acidité gastrique, à l'hydrolyse par des enzymes et à l'absorption intestinale ;
- ✓ Etre fermenter par le microbiote intestinal ;
- ✓ Stimuler sélectivement la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales ayant un effet bénéfique sur la santé. **(Gibson GR et al., 2010)**

Tableau IX: Prébiotiques les plus fréquemment rencontrés (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2005)

Fructanes (Inuline, FOS, levanes, graminanes)	Isomaltooligosides
Lactulose	Oligolaminaranes (beta-glucanes)
Oligo(trans)galactosides (TOS)	D-tagatose
Oligoxylosides (XOS)	Amidons résistants
Oligosides de soja (Raffinose & stachyose)	

Lorsqu'ils sont administrés chez l'Homme, ils possèdent de nombreuses indications parmi lesquelles :

- Restauration de la flore intestinale (non pathogène) ;
- Prévention du cancer du côlon ;
- Prévention des maladies inflammatoires de l'intestin ;
- Prévention de diarrhées liées aux antibiotiques ;
- Augmentation de l'absorption du calcium.

(Gibson GR et al., 2010)

2.3.2 Utilisation des prébiotiques dans les troubles liés au gluten

Il n'existe quasiment aucune étude sur l'utilisation des prébiotiques dans la sensibilité gluten et la maladie cœliaque. L'utilisation des fibres solubles (gomme guar et pectine) permettrait la normalisation du microbiote intestinal dans la maladie cœliaque. (Vieira AT et al., 2013)

2.3.2.1 Permealine Intégral



Figure 17: Permealine Intégral (<http15>)

Permealine Intégral (**Figure 17**) est un complément alimentaire commercialisé par Pileje. Il participe au maintien et à la protection de la muqueuse intestinale ainsi qu'à l'intégrité de la flore intestinale. Il est composé principalement de fibres alimentaires (prébiotiques) et de micronutriments :

- Inuline de chicorée : prébiotique permettant de stimuler la croissance de bifidobactéries et d'accroître l'intégrité de la flore intestinale.
- Vitamine A (Béta-carotène) : soutient le bon fonctionnement du système immunitaire au niveau de l'intestin.
- L-glutamine : sert de carburant pour les cellules intestinales.
- Gluconate de Zinc : participe au fonctionnement correct du système immunitaire ainsi qu'au maintien de la barrière et de la muqueuse intestinale.
- Extrait de thé vert Camellia sinensis (feuilles) (support : maltodextrines) : permet grâce à ses propriétés anti-oxydantes la protection de la muqueuse intestinale.
- Acidifiant : acide citrique.
- Edulcorant : glycosides de stéviol (extrait de Stevia).
- Arôme naturel d'orange (3,5%), dextrine de maïs.
(Pileje, 2011)

→ Posologie

La posologie est d'un stick par jour à prendre pendant un repas avec un grand verre d'eau (150 mL) ou en deux prises par jour pendant les deux principaux repas. Ce complément est à prendre pendant 14 jours et à renouveler si besoin.

Son utilisation est déconseillée aux femmes enceintes et allaitantes (dû à la présence de thé vert) ainsi qu'aux enfants et adolescents. (**http15**)

3. Rôle et supplémentation en micronutriments (oligo-éléments, sels minéraux et vitamines)

3.1 Zinc

3.1.1 Rôle

Le rôle le plus important du zinc dans l'organisme est sa participation dans la synthèse des protéines. Parmi ses autres fonctions, l'EFSA (European Food Safety Authority) indique qu'un apport de zinc permet :

- un maintien en bon état des cheveux, des ongles, de la peau et des os ;
- d'assurer le fonctionnement du métabolisme de la vitamine A ;
- d'assurer le fonctionnement du métabolisme des glucides, des acides gras, des macronutriments ;
- une fonction cognitive normale ;
- de contribuer au fonctionnement correct du système immunitaire ;
- la division correcte des cellules et la synthèse normale de l'ADN ;
- de protéger les cellules contre l'oxydation.

Les principales sources de zinc sont les viandes, les poissons, les fruits de mer (l'huitre reste la source la plus riche). Il est aussi retrouvé dans les lentilles, le cresson, le quinoa, le soja le millet ...

3.1.2 Besoin/carences/excès

L'apport recommandé doit être situé entre 15 et 30 mg/j. En cas d'excès, il existe un risque de toxicité pour le système immunitaire et de troubles digestifs.

Les carences d'apport en zinc favorisent la survenue d'infections, de troubles cutanées (acné, ongles cassants, dermatite séborrhéique, ...), une diminution du goût et de l'appétit, une stérilité et une impuissance chez l'Homme ainsi qu'un retard de croissance chez les enfants. (**Castronovo V, 2009-2011b**), (**BARON S, 2014**)

3.1.3 Rôle du zinc dans le maintien de la muqueuse et la barrière épithéliale

Une étude anglaise a permis d'étudier la supplémentation orale de sulfate de zinc pendant 8 semaines chez 3 patients cœliaques ne présentant pas d'améliorations cliniques suite à une exclusion du gluten pendant au moins 5 ans.

Avant de commencer le traitement, ces patients ont présenté une réduction des taux plasmatiques de zinc mais des taux normaux au niveau du jéjunum. Après la supplémentation, les taux plasmatiques sont revenus à la normal et ceux du jéjunum ont augmenté.

L'apport de zinc n'a pas modifié la structure des villosités, le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux ainsi que le taux de production d'entérocytes *in vitro*. De plus, aucune amélioration de l'état clinique des patients n'a été signalée. Cependant, les auteurs ont noté une légère augmentation de l'activité de certaines dissacharidases de la bordure en brosse du jéjunum. Ce phénomène pourrait être lié à la stabilisation de la membrane de la bordure en brosse et pourrait mener à une amélioration des fonctions d'absorption et de digestion des entérocytes.

Pour finir, la valeur clinique de la supplémentation en zinc dans la maladie cœliaque reste à déterminer. **(Jones PE et al., 1981)**

3.2 Glutamine

3.2.1 Rôle

La glutamine est un acide aminé qui possède plusieurs rôles chez l'Homme. Il est présent dans les aliments riches en protéines (viandes, poissons, œufs), mais peut être également synthétisée par l'organisme. Le **tableau X** représente les différents rôles de la glutamine.

Tableau X: Rôles potentiels de la glutamine dans l'organisme (Darmaun D, 1993)

Rôles potentiels de la glutamine
Régulateur de la synthèse protéique
Précurseur du glucose
Précurseur de l'amniogenèse rénale
Précurseur de l'uréogénèse hépatique
Précurseur de neuromédiateurs (acide glutamique, ...)
Constitution des protéines
Accorde un groupement azote pour la synthèse des nucléotides
Carburant pour les macrophages, lymphocytes, entérocytes

3.2.2 Intérêt dans l'hyperperméabilité intestinale

L'inflammation de l'intestin associée à une diminution des taux de L-glutamine entrainerait le phénomène de *leaky gut* (ou syndrome d'hyperperméabilité intestinale) (**Castronovo V, 2009,2011b**). Cet acide aminé a démontré son rôle dans le maintien de la résistance transépithéliale et la réduction de la perméabilité chez des cellules intestinales en culture monocouche. De plus, la supplémentation en glutamine chez des enfants malnutris a permis une restauration des fonctions de la barrière épithéliale. (**Rapin JR et al., 2010**)

A ce jour, aucune étude n'a été réalisée sur l'administration de glutamine chez des patients cœliaques ou sensible au gluten.

3.3 Rôle de la curcumine

La curcumine est un pigment polyphénolique issu de la plante *Curcuma longa*, responsable de la couleur jaune orangée du curry. Ce composant a longtemps été utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter des troubles abdominaux et certaines maladies inflammatoires. Il est utilisé aujourd'hui pour ses propriétés anti-infectieuses, anti-cancéreuses et anti-inflammatoires.

Concernant son effet anti-inflammatoire, la curcumine empêche la synthèse de nombreuses cytokines (**Tableau XI**).

Tableau XI: Effets de la curcumine sur la synthèse des cytokines

Effet sur la molécule	Fonction de la molécule
↘ IL-1	Cytokine pro-inflammatoire
↘ IL-2	Différenciation des lymphocytes T
↗ IL-4	Prolifération des lymphocytes B
↘ IL-5	Sécrétion immunoglobuline, fonction éosinophile
↘ IL-6	Cytokine pro-inflammatoire, différenciation lymphocytes B et cellules nerveuses
↘ IL-8	Chimiotactisme des neutrophiles, angiogenèse
↗ IL-10	Cytokine anti-inflammatoire, stimulation lymphocytes T régulateurs
↘ IL-11	Stimulation des protéines de phase aigüe, réaction anticorps-antigène, remodelage osseux
↘ IL-12	Défense contre les pathogènes intracellulaires
↘ IL-13	Stimulation IgE, metalloproteinases matricielles
↘ IL-17	Cytokine pro-inflammatoire
↘ TNF-α	Cytokine pro-inflammatoire
↘ IFN-γ	Activation des macrophages, activation et différenciation des lymphocytes T et B

Cependant la curcumine est également un chélateur du fer. Elle joue donc un rôle dans la régulation systémique du métabolisme du fer et possède donc le potentiel d'induire une déficience en fer. **(Jiao Y et al., 2009), (Sordillo PP et al., 2015)**

Cet élément est à prendre en compte pour les malades cœliaques qui peuvent présenter une anémie suite à une carence en fer. Cependant il n'y a actuellement pas d'études publiées concernant l'utilisation de la curcumine chez ces malades.

3.4 Sélénium

3.4.1 Rôle

Le sélénium est un oligoélément présent à l'état de traces dans l'organisme. Les plus grosses quantités sont accumulées dans le foie, les reins, les muscles, la glande thyroïde et l'hypophyse sous forme de sélénocystéine et sélénométhionine.

Parmi ces propriétés, le sélénium est considéré comme un puissant antioxydant. En association avec des vitamines antioxydantes, il joue un rôle protecteur contre les effets néfastes des radicaux libres. Il participe également au métabolisme des hormones thyroïdiennes et exerce une action stimulante sur le système immunitaire. Pour finir, il permet de réduire les effets toxiques de certains xénobiotiques en particulier les métaux lourds.

3.4.2 Apport/Source/Carence

Les principales sources alimentaires sont les abats, les poissons, les fruits de mer, les viandes, les produits laitiers, les noix. Les fruits et les légumes contiennent une faible quantité de sélénium excepté pour les champignons, l'ail et les légumes secs.

L'apport journalier recommandé est de 55 µg/j, les doses toxiques se situent à des taux supérieurs à 400µg/j. Une carence en sélénium se caractérise par des troubles cardiovasculaires, une atteinte cutanée, la survenue d'infections et de faiblesse musculaire douloureuse. **(BARON S, 2014)**

3.4.3 Sélénium et maladie cœliaque

Etant donné qu'une déficience en sélénium peut survenir dans la maladie cœliaque, des scientifiques ont déterminé le contenu en sélénium de 27 produits à base de céréales sans gluten. Ils ont également comparé le contenu en sélénium des produits à base de céréales les plus souvent utilisés comme le riz et le sarrasin (groupe A) par rapport à des produits moins populaires comme l'avoine, l'amarante, le teff et le quinoa (groupe B).

Ces produits ont été regroupés en 7 catégories : pâtes, farines, pains, flocons, cookies, en-cas et les autres produits. Les valeurs en sélénium ont varié entre 0,9 µg/100g et 24,5 µg/100g avec une moyenne de 6,7 µg/100g. La source la plus riche dans cette étude fut le « pop-corn version amarante ».

Lors de la comparaison des deux groupes de produits, la moyenne en sélénium du groupe A était de 2,8 µg/100g, celle du groupe B était de 10,8 µg/100g soit 4 fois supérieur. De plus, les farines à base d'avoine, d'amarante et de teff offrent 2 à 9 fois plus de sélénium que les farines à base de riz et de sarrasin. Même constat avec les pâtes à base de teff qui procurent 4 à 6 fois plus de sélénium que celle à base de sarrasin et de riz. **(Rybicka I et al., 2015)**

3.5 Fer

3.5.1 Rôle

Le fer se retrouve dans l'organisme sous deux formes : le fer héminique et le fer non héminique. Parmi ces principales fonctions, il participe à la synthèse de l'hémoglobine et de la myoglobine. Il contribue à la fabrication des enzymes nécessaires pour la synthèse de l'ADN et il est également impliqué dans la synthèse de l'ATP mitochondrial.

L'EFSA a indiqué qu'un apport de fer permet de :

- Transporter l'oxygène ;
- Diminuer l'asthénie et la fatigue ;
- Participer au fonctionnement correct du système immunitaire ;
- Former l'hémoglobine et les globules rouges ;
- Garder une bonne fonction cognitive ;
- Diviser correctement les cellules.

3.5.2 Besoin/Excès/Carences

Parmi les principales sources alimentaires, le fer se retrouve dans le bœuf, le boudin, le foie ainsi que dans le jaune d'œuf, le chocolat, les lentilles et le persil.

L'apport recommandé de fer chez l'Homme est de 9mg/j et de 16 mg/j chez la femme. La dose maximum a été fixée à 28mg/j, au-delà de cette dose, il devient un oxydant toxique et il existe un risque de troubles digestifs.

Les carences en fer se manifestent par des crampes musculaires, une réduction de la concentration et des performances intellectuelles, des anomalies de la thermogénèse mais le risque de complication le plus grave reste l'anémie. **(BARON S, 2014), (Castronovo V, 2009-2011b)**

3.5.3 Fer et troubles liés au gluten

La carence en fer reste l'une des principales complications de la maladie cœliaque. Ainsi Farhad Zamani et *al.* ont déterminé la prévalence d'entéropathie liée au gluten chez un large groupe de patients atteints d'une anémie par carence en fer d'origine obscure.

Sur les 4120 patients admis au département d'hématologie pour une anémie par carence en fer, 206 patients dont 95 hommes présentaient une origine obscure. Les auteurs ont indiqué que sur ces 206 patients, 30 sujets montraient les signes d'une entéropathie liée au gluten (16 patients avec un stade Marsh 3, 12 avec un stade Marsh 2 et 2 avec un stade Marsh 1). Parmi ceux-ci, 22 sujets n'avaient aucun symptômes gastro-intestinaux.

Pour compléter cette étude, le régime sans gluten pourrait améliorer l'anémie chez les patients atteints d'entéropathie sensible au gluten avec des lésions duodénales mineures et sans atrophie des villosités. **(Zamani F et *al.*, 2008)**

3.6 Vitamines

3.6.1 Vitamine B6 (Pyridoxine)

3.6.1.1 Rôle

La vitamine B6 contribue à la transformation de l'homocystéine en cystéine, elle participe aussi au métabolisme des glucides et à la libération du glucose à partir du glycogène. Elle intervient dans la synthèse de certains neuromédiateurs : GABA, dopamine et sérotonine. Un apport suffisant de vitamine B6 permet également de :

- Réguler l'activité hormonale ;
- Participer au fonctionnement correct du métabolisme énergétique et du système immunitaire ;
- Former les hématies.

3.6.1.2 Besoin/Carences

Les principales sources alimentaires sont : le foie, les poissons, les noix. Les apports recommandés en vitamine B6 sont de 1,5 mg/j chez la femme et de 1,8 mg chez l'homme. Un déficit en vitamine B6 peut s'exprimer par des manifestations neurologiques, cutanées ou hématologiques.

3.6.2 Vitamine B9 (Acide folique)

3.6.2.1 Rôle

L'apport de vitamine B9 sous forme d'acide folique et de folate permet à l'organisme :

- De diminuer la fatigue ;
- De réguler le taux d'homocystéine dans le sang ;
- D'assurer l'hématopoïèse ;
- De participer au fonctionnement correct du système immunitaire ;
- De synthétiser les acides aminés et acides nucléiques contribuant à la croissance et la multiplication cellulaire.

3.6.2.2 Besoin/Carences/Excès

Une carence en vitamine B9 se manifeste par un ralentissement de la multiplication cellulaire, par des troubles neurologiques, digestifs, une atteinte des muqueuses et également par une anémie mégaloblastique médullaire.

Les apports conseillés sont de 300 µg/j chez l'homme et la femme et de 400µg/j chez la femme enceinte. Le seuil de toxicité se situe à des doses supérieures à 5 mg/j et se manifeste par des troubles digestifs et neurologiques.

Parmi les aliments riches en folates sont retrouvés : les légumes verts, le foie de veau et de poulet, les noix, le brocoli, les amandes, le melon, ...

3.6.3 Vitamine B12 (Cobalamine)

3.6.3.1 Rôle

La vitamine B12 permet la multiplication et le renouvellement cellulaire au niveau des cellules nerveuses et de la peau mais aussi la formation et la maturation des hématies.

L'apport de vitamine B12 permet à l'organisme :

- De participer au fonctionnement correct du système immunitaire et du métabolisme énergétique ;
- De réguler le taux d'homocystéine dans le sang ;
- De réguler la formation des hématies ;
- De synthétiser les acides nucléiques ;
- D'assurer le bon état des neurones ;
- De diminuer la fatigue.

3.6.3.2 Besoin/Carences

L'apport conseillé de vitamine B12 chez les adultes est de 2,4 µg/j. Concernant les sources alimentaires, elle est présente dans les huîtres, le maquereau, le foie de veau et de poulet et les rognons d'agneau.

Un déficit d'apport peut conduire à une anémie macrocytaire voir dans certains cas mégaloblastique. Dépression, fatigue, hallucinations et une perte du goût et de l'odorat peuvent également survenir. **(BARON S, 2014)**

3.6.4 Vitamines B6, B9, B12 dans la maladie coéliquae

Une étude suédoise a démontré qu'un apport de 0,8 mg d'acide folique, 0,5mg de cyanocobalamine et 3mg de pyridoxine ou un placebo pendant 6 mois chez des patients sous régime sans gluten pendant plusieurs années a permis une amélioration du bien-être et une normalisation du taux plasmatique d'homocystéine. **(Hallert C et al.,2009a)**

La supplémentation en vitamines pourrait donc être considérée en complément d'un régime sans gluten.

4. Régime sans gluten

Le régime est aujourd'hui le seul traitement efficace pour permettre une régression des symptômes et une amélioration de la qualité de vie des patients. Il est très contraignant et une contamination accidentelle n'est pas à exclure. C'est pourquoi la commission du *codex alimentarius* a fixé une limite de 20 ppm (mg/kg) de gluten pour les produits recevant l'appellation « sans gluten ». (La Vieille S et al., 2014)

4.1 Education du patient

Le régime sans gluten entraîne un impact sur la vie sociale des patients cœliaques, les restrictions alimentaires peuvent conduire à une détérioration de la qualité de vie. Manger à l'extérieur ou voyager devient l'une de leurs principales préoccupations : ces personnes craignent de consommer des plats contenant du gluten ou de ne pas trouver des produits adéquats. (Ciacci C et al., 2015)

Des chercheurs ont tenté d'établir l'impact du régime sur la qualité de vie des patients. Chez les enfants cœliaques la compliance au régime sans gluten est difficile. De plus, 90% des 98 adultes cœliaques questionnés affirment qu'ils transgressent le régime sans gluten et 58% d'entre eux consomment des produits contenant du gluten sans le savoir. (Samasca G et al., 2014)

En plus de la connaissance des aliments autorisés et interdits, une évaluation des besoins nutritionnels peut être effectuée en fonction des carences observées. (Ciacci C et al., 2015)

Il est important que le patient prête une attention particulière à la lecture des étiquettes pour éviter notamment une contamination accidentelle. (Annexe 6 pour la liste) ([http16](#))

4.2 Seuil de sécurité pour l'ingestion de gliadine

En complément de la limite fixée par le *codex alimentarius*, plusieurs études ont été effectuées pour évaluer la dose maximale de gliadine pouvant être ingérée chez des patients cœliaques sans provoquer d'effets délétères.

La perfusion intra-duodénale de 10 mg de gliadine n'a suscité aucun changement sur la muqueuse intestinale 3h après la perfusion. Cependant une dose de 100 et de 1000 mg a provoqué des modifications réversibles dans les 72h.

Catassi et al. ont observé une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux après l'addition dans un régime sans gluten de 100mg/j de gliadine chez des enfants. En complément, Montgomery et al. ont également comparé les biopsies de 13 adultes consommant 2,5 à 5g de gluten par jour avec 12 adultes sous régime sans gluten.

Aucune différence n'a été retrouvée concernant les anticorps anti-gliadine, l'aspect des villosités et des cryptes mais là aussi une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux a été constatée chez le groupe consommant du gluten.

De plus dans un essai réalisé en double aveugle, plusieurs adultes ont reçu pendant 3 mois soit une dose de 10 ou 50 mg de gluten par jour soit un placebo. Aucun changement n'a été détecté chez les adultes recevant la dose de 10mg, cependant des modifications ont été retrouvés chez la plupart des individus ayant reçu la dose de 50mg.

En conclusion, le seuil de sensibilité au gluten entre les individus peut connaître de grandes variations mais la limite de sécurité correspondrait à une dose située aux alentours de 10 mg de gliadine. **(Ciacci C et al., 2015)**

4.3 Consommation des aliments sans gluten

Il est important de différencier les produits qui sont naturellement exempts de gluten (**Tableau XII**) et ceux qui ont subi un procédé de purification pour être labellisés « sans gluten ».

4.3.1 Naturellement sans gluten

Historiquement, les pommes de terre, le riz et le maïs ont constitué les premiers substituts aux céréales contenant du gluten. Nous verrons plus tard l'analyse nutritionnelle des aliments naturellement sans gluten.

Tableau XII: Principaux aliments pouvant être consommés dans le cadre d'un régime sans gluten (Penagini et al., 2013)

	Sans gluten et prolamines toxiques	Contenant du gluten et prolamines toxiques
Céréales/pseudocéréales	Mais Riz Millet Teff Amarante Quinoa Sarrasin	Blé Orge Seigle Malt Triticale
Autres sources	Légumes Fruits Noix Pommes de terre Tapioca Huile végétales Soja Lait et produits laitiers Œufs Viandes Poissons	Pain Pâtes Biscuits

4.3.2 Après un procédé de purification

Depuis quelques années, la vente et la disponibilité des produits sans gluten a connu une effervescence. Le logo « épi de blé barré dans un cercle » (**Figure 18**) indique les produits exempts de gluten. Il est utilisé depuis 1995 par les Associations cœliaques européennes appartenant à l'AOECS (*Association Of European Coeliac Societies*). En France, il est la propriété de l'AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten). ([http17](#))



Figure 18 : Logo "épi de blé barré dans un cercle" ([http18](#))



Figure 19 : Produits labélisés "sans gluten" (http19) (http20)

Le blé contient de nombreux nutriments : protéines, fer, vitamines du groupe B : thiamine (B1), riboflavine (B2), niacine (B3) ainsi que des folates. Son éviction des produits labélisés sans gluten provoque une altération de la composition du produit au niveau des micro et macronutriments. **(Penagini et al., 2013)**

4.3.3 Cas de l'avoine

L'incorporation de l'avoine dans le régime sans gluten est encore un sujet à débat. En effet, l'avénine (prolamine de l'avoine) serait aussi toxique pour les patients cœliaques (1g d'avoine contient approximativement 13mg de prolamines). **(Ciacci C et al., 2015)**

Il existe de nombreuses contradictions dans les études, certaines affirment que l'avoine non contaminé serait bien toléré par les enfants lorsqu'il est consommé avec modération. **(Penagini et al., 2013)**. Une autre étude récente a démontré que l'ingestion quotidienne d'avoine (286g/semaine) chez 46 patients cœliaques pendant 1 an ne provoquait pas de changements sérologiques et histologiques.

Parmi les conclusions générales, l'ingestion de 50 à 70g/j d'avoine chez les adultes et de 20 à 25g/j chez les enfants, sans contamination, constituerait le seuil de sécurité. Cependant Tjellstrom et al. suggèrent que l'avoine perturberait le microbiote intestinal chez l'enfant et pourrait être associé avec l'inflammation de l'intestin.

Les recommandations générales varient d'un pays à l'autre : l'AOECS n'a pas d'opinion officielle et laisse chaque pays appliquer leurs propres recommandations. En Roumanie, Allemagne, Afrique du sud et Nouvelle-Zélande, il est recommandé de ne pas consommer d'avoine, au contraire les pays scandinaves acceptent la consommation d'avoine non contaminé. Aux Etats-Unis, il est considéré que l'avoine souffre de contamination croisée et il est donc déconseillé d'en consommer. **(Ciacci C et al., 2015)**

4.4 Impact du régime sans gluten

4.4.1 Sur la production de cytokines

La stimulation de cellules mononuclées du sang périphérique par des échantillons fécaux d'individus sains avant et après un régime sans gluten a permis d'évaluer la production de cytokines pour explorer l'éventuelle relation entre le stimuli du microbiote intestinale et la réponse du système immunitaire. Il semblerait que le régime sans gluten conduise à une baisse du nombre et des propriétés immunostimulantes des bactéries au niveau du colon. Ce phénomène entraîne une baisse de la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ , TNF α et IL-8) et anti-inflammatoires (IL-10). (Sanz Y, 2010)

4.4.2 Sur la production d'anticorps

Une étude italienne s'est intéressée à l'impact du régime sans gluten chez 44 patients sensibles au gluten et 40 patients cœliaques durant une période de 6 mois en observant la persistance des anticorps anti gliadine IgA et IgG (**Tableau XIII et XIV**).

Tableau XIII: Persistance des IgG AGA chez 44 patients sensibles au gluten après 6 mois de régime sans gluten

44 patients sensibles au gluten après 6 mois de régime sans gluten (présence d'anticorps IgG AGA lorsqu'ils étaient non traités)	Bonne réponse au régime sans gluten (39/44)		Réponse modérée au régime sans gluten (5/44)	
	IgG AGA +	IgG AGA -	IgG AGA +	IgG AGA -
Compliance au régime sans gluten				
Strict (41/44)	0	38	1	2
Faible (3/44)	0	1	2	0

Tableau XIV: Persistance des IgG AGA chez 40 patients cœliaques après 6 mois de régime sans gluten

40 patients cœliaques après 6 mois de régime sans gluten (présence d'anticorps IgG AGA lorsqu'ils incluaient le gluten dans leurs alimentations)	Bonne réponse au régime sans gluten (30/40)		Réponse modérée au régime sans gluten (10/40)	
Compliance au régime sans gluten	IgG AGA +	IgG AGA -	IgG AGA +	IgG AGA -
Strict (32/40)	11	14	2	5
Faible (8/40)	2	3	1	2

La quasi-totalité des patients sensibles au gluten ont montré une disparition des anticorps anti gliadine IgG après les six mois de régime sans gluten. Au contraire 40% des patients cœliaques ont affiché une persistance de ces anticorps.

La disparition des anticorps IgG chez les patients sensibles au gluten traduit une compliance strict au régime et une bonne réponse clinique suite à l'éviction du gluten. La persistance des anticorps chez les patients cœliaques malgré une bonne adhérence au régime sans gluten peut être vue comme l'expression de la mémoire immunologique présente dans les troubles auto-immuns. **(Caio G et al., 2011)**

4.4.3 Sur le microbiote intestinal

4.4.3.1 Chez des patients sains

Yolanda Sanz a étudié l'impact du régime du gluten chez 10 sujets sains. La **figure 20** représente les possibles interactions entre le microbiote intestinal et le régime sans gluten.

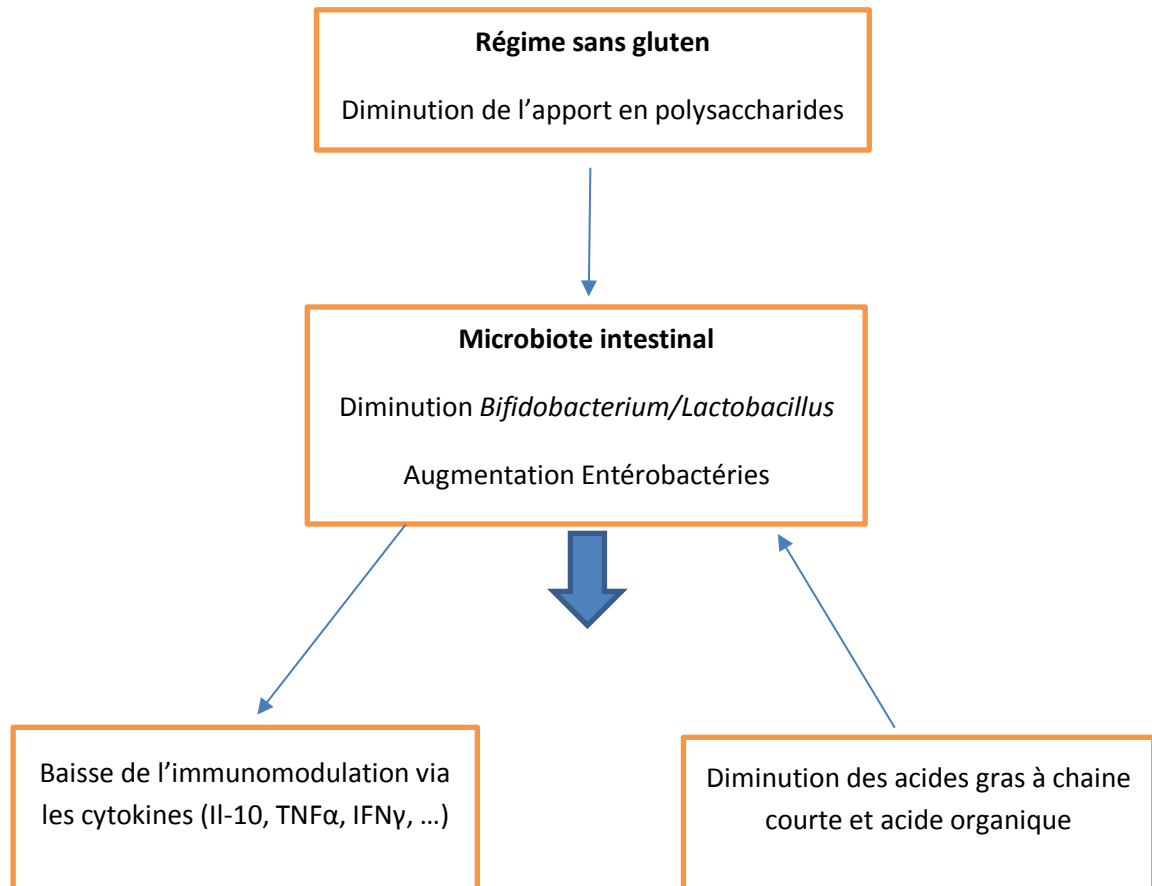


Figure 20 : Possibles interactions entre le microbiote intestinal et le régime sans gluten

La diminution d'apport en polysaccharides dans le régime sans gluten provoque une réduction des bactéries bénéfiques pour la santé : *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et une augmentation des entérobactéries, néfastes pour le patient. (Sanz Y, 2010)

4.4.3.2 Chez des patients coeliaques

La diminution des quantités de bifidobactéries dans les selles de patients coeliaques pourrait être la conséquence de l'absence de certains aliments stimulant leurs croissances ou au processus d'inflammation intestinal suite à l'ingestion accidentelle de gluten. (Golfetto et al., 2014). L'altération du microbiote intestinal a également été observée chez des enfants coeliaques non traités et plus particulièrement chez des patients sous régime sans gluten. (Sanz Y, 2010)

Bo Tjellstrom et al. ont étudié la production d'acide gras à chaîne courte dans les selles d'enfants coeliaques au moment du diagnostic et sous régime sans gluten (depuis moins d'un an) et chez des individus diagnostiqués coeliaques durant leur enfance et sous régime sans gluten depuis plus d'un an.

Les auteurs ont observé une augmentation significative de la production de SCFA (notamment de l'acide acétique pro-inflammatoire) avant l'instauration du régime et chez les enfants le suivant depuis moins d'un an. Ces résultats traduisent un dysfonctionnement du microbiote intestinal.

Au contraire, la production de SCFA se normalise chez les enfants suivant un régime sans gluten depuis plus d'un an. Cette découverte suggère qu'une période de 1 an ne serait pas suffisante pour rétablir correctement le microbiote intestinal. Les recommandations indiquent pourtant qu'une période de 1 an serait suffisante pour normaliser le microbiote chez les enfants récemment diagnostiqués. **(Tjellström B et al., 2013)**

4.5 Analyse nutritionnelle du régime sans gluten

Une compliance strict au régime sans gluten permet de rétablir la plupart des déficiences nutritionnelles observées dans la maladie cœliaque. Cependant à long terme, il peut entraîner une carence de certaines vitamines et fibres alimentaires **(Tableau XV)**. Ce phénomène serait principalement causé par la consommation de produits labélisés sans gluten et par de mauvais choix alimentaires.

Tableau XV: Principales carences nutritionnelles chez les sujets cœliaques au moment du diagnostic et après un régime sans gluten

Nutriments	Carences retrouvés chez les sujets cœliaques		
	Au moment du diagnostic	Produits labélisés sans gluten	Régime sans gluten au long terme
Protéines	×		
Fibres	×	×	×
Fer	×	×	
Calcium	×		
Vitamine D	×		
Magnésium	×		
Zinc	×		
Vitamines B6, B9, B12	×	×	×
Vitamine B2	×	×	×

4.5.1 Les produits labélisés sans gluten

Certains produits sans gluten présentent un contenu plus faible en folates, fer et vitamines du groupe B mais aussi un enrichissement en glucides et lipides par rapport à leurs produits équivalents.

Des produits comme le pain peuvent proposer un index glycémique élevé, une diminution de la teneur en protéines ainsi qu'une augmentation du contenu en matières grasses. D'autres aliments comme les biscuits sont plus riches en acide gras saturés que leurs homologues.

Le processus de purification qui supprime la couche externe du grain conduit à l'élimination des fibres notamment dans les farines. **(Penagini et al., 2013)**

4.5.2 Apports inadéquats dans le régime sans gluten

Les sujets cœliaques ont tendance à compenser les restrictions alimentaires occasionnées par le régime sans gluten en consommant des aliments riches en calories, matières grasses et sucre. Les adolescents cœliaques adopteraient une alimentation hyperlipidique et hyperprotéinée et consommeraient moins de fibres, fer, calcium et glucides par rapport aux recommandations journalières. **(Saturni L et al., 2010)**

Hopman et al. ont remarqué la même tendance que précédemment dans une étude composée de 37 adolescents cœliaques, avec un apport réduit de fibres et de fer ainsi qu'une augmentation de la consommation d'acide gras saturés. **(Penagini et al., 2013)**

Une consommation plus importante en acide gras saturés et saccharose et diminuée en fibres, vitamine D et magnésium a également été observée chez 30 enfants âgés de 4 à 17 ans sur une période de 5 jours. **(Ohlund K et al., 2010)**

4.5.3 Carences après un régime sans gluten au long terme

4.5.3.1 Vitamines

Pour évaluer le statut vitaminique de patients cœliaques suivant un régime sans gluten, des auteurs suédois ont mesuré le taux plasmatique d'homocystéine, marqueur d'une carence en vitamines B9, B6 et B12 chez 30 adultes (moyenne d'âge 55 ans) présentant une muqueuse intestinale guérie après 8 à 12 ans de régime.

Les résultats de l'étude montrent une augmentation du taux plasmatique d'homocystéine chez ces patients par rapport à des individus sains signe d'une carence vitaminique notamment en folates.

Etant donné que ces patients sont en rémission, le phénomène de malabsorption intestinale observé dans la maladie ne peut expliquer pleinement cette carence en vitamines. Le type d'aliments consommé lors du régime pourrait expliquer le manque d'apport en vitamines. **(Hallert C et al., 2002b)**

4.5.4 Cas des pseudo-céréales et céréales mineures

Les pseudo-céréales comme le quinoa, l'amarante ou encore le sarrasin et certaines céréales mineures assurent une alternative aux céréales contenant du gluten. Ils constituent une source en protéines, vitamines, glucides, fibres alimentaires (**Tableau XVI**) et acides gras polyinsaturés. D'ailleurs le contenu des pseudo-céréales en fibres varie entre 7 et 10g/100g, ce qui est approximativement la même valeur que le blé (9,5g/100g). Cette donnée est intéressante étant donné le manque d'apport et les carences qui peuvent substituer dans le régime sans gluten. (**Penagini et al., 2013**)

Tableau XVI: Contenu en fibres (g/100g) des céréales, pseudo-céréales, fruits et légumes, noix et légumineuses

Fibres (g/100g)						
Céréales		Pseudo-céréales		Fruits Légumes	Noix	Légumineuses
Avoine	10,3	Sarrasin	10,0	0,5-5,0	4,0-12,0	5,0-18,0
Blé	9,5	Quinoa	7			
Orge	9,2	Amarante	6,7			
Teff	8					
Épeautre	6,8					
Riz	2,8					

(**Saturni L et al., 2010**)

Les autres caractéristiques bénéfiques des pseudo-céréales sont :

- Une qualité et une quantité plus importante en acides aminés (lysine, arginine, histidine, méthionine et cystéine) ;
- Un contenu plus élevé en acide folique que le blé pour le quinoa et l'amarante ;
- Une source d'acides gras insaturés, et plus particulièrement d'acide α -linoléique (bénéfique pour la prévention des maladies cardiovasculaires) ;
- Une source de minéraux : leurs contenus est deux fois plus élevés que les autres céréales (**Tableau XVII**) ;
- Une source de vitamines : Vitamines C, E, B2, B6.

Bien que son utilisation soit controversée dans le régime sans gluten, l'avoine représente une source de fer, de fibres alimentaires, de vitamine B1, de zinc et possède également une bonne palatabilité. (**Penagini et al., 2013**)

Tableau XVII: Composition chimique (en % de matière de sèche) du sarrasin, du quinoa, de l'amarante et de l'avoine comparé au blé

Composants	Blé	Sarrasin	Quinoa	Amarante	Avoine
Amidon	61,0	67,2	69,0	67,3	Non disponible
Matière grasse	2,0	2,7	7,5	8,0	7,5
Protéines	11,7	10,9	13,3	15,2	13
Minéraux	1,8	1,59	2,6	3,2	3,1

Malgré leurs qualités nutritionnelles, les céréales mineures restent moins communes et se développent que dans certaines régions du monde. Le teff par exemple ne pousse qu'en Ethiopie, en Inde, en Australie et dans le nord-ouest des États-Unis. (Saturni L et al., 2010)



Figure 21: Produits sans gluten à base de sarrasin (http21)

4.5.5 Recommandations nutritionnelles dans la maladie cœliaque

Chez les enfants cœliaques, les recommandations d'apport en calories et nutriments pour un régime équilibré rejoignent celles appliquées pour la population générale. **(Penagini F et al., 2013)**. Nous allons voir différents conseils nutritionnels pouvant s'appliquer aux patients cœliaques pour prévenir la malnutrition.

- Glucides

Les glucides simples et complexes devraient représenter 55% des besoins journaliers caloriques. En plus des légumes et de certaines graines et céréales, les pseudo-céréales et les céréales constituent une bonne source de glucides.

- Lipides

Ils devraient constituer entre 25 à 30 % des apports caloriques journaliers. La consommation d'acides gras insaturés (mono et polyinsaturés) retrouvés dans les aliments tels que les graines, les noix, les légumes ainsi que certains poissons (saumon, hareng et truite) sera préférée et devrait représenter 10 à 15 % des besoins énergétiques. Les acides gras saturés devront être limités et plus particulièrement les acide gras *trans* impliqués dans le développement de l'athérosclérose. Les produits sans gluten sont à surveiller compte tenu des teneurs plus élevées de ces acides gras par rapport à leurs homologues conventionnels.

- Protéines

L'apport en protéines devrait constituer 15% des apports caloriques journaliers. Dans le régime sans gluten, les principales sources sont assurées par les poissons, les viandes les œufs et les produits laitiers. Les céréales mineures et les pseudo-céréales constituent aussi une alternative, plus particulièrement le quinoa et l'amarante grâce à leur grande teneur en arginine et histidine essentielle pour les enfants.

- Fibres alimentaires

Une consommation de 20 à 35g/j est recommandée pour les individus cœliaques. L'apport en fibres est important étant donné les carences qui peuvent subsister dans le régime sans gluten. Les différentes sources sont retrouvées dans le **tableau XVI**.

- Micronutriments

Pour éviter une déficience en micronutriments, les sujets cœliaques devraient augmenter leurs consommations en fruits et légumes. **(Saturni L et al., 2010)**

Concernant le calcium, les recommandations sont un apport de 1000 à 1500 mg par jour étant donné les risques de diminution de la masse osseuse. Cependant la question d'une supplémentation en calcium chez tous les patients reste sans réponse. **(Ciacci C et al., 2015), (Ferretti G et al., 2010)**

Pour les autres apports en oligo-éléments et sels minéraux et vitamines, ce sujet a déjà été traité dans la partie précédente.

4.6 Autres traitements

Si aujourd'hui le régime sans gluten reste le seul traitement efficace, d'autres alternatives sont actuellement étudiées pour traiter la maladie cœliaque. Le **tableau XVIII** représente les différentes méthodes en cours d'étude.

Tableau XVIII : Différents traitement en cours d'étude pour la maladie cœliaque

Mécanisme	Agent thérapeutique
Hydrolyse de la fraction toxique de la gliadine	Prolyl endopeptidases (PEPs) ALV003 (endoprotéase et PEP) VSL#3
Prévenir l'absorption de la gliadine	Larazotide (AT-1001) Anticorps anti gliadine IgY Polymère synthétique poly (HEMA-co-SS)
Inhibition de la transglutaminase tissulaire tTG2	Dihydroisoxazoles Cinnamoytriazole
Vaccination (restauration de la tolérance immunitaire envers le gluten)	Nexvax 2
Modulation de la réponse immunitaire	Bloqueur HLA-DQ2 Bloqueur Interleukine Antagoniste NKG2D
Restauration de l'architecture intestinale	<i>R-spondin-1</i>

(Gujral N et al., 2012)

PARTIE 3 : CAS CLINIQUES

Cas clinique n°1

Un jeune homme de 23 ans présente des diarrhées et parfois des ballonnements survenant après les repas. Suite à la découverte d'une sensibilité au gluten dans sa famille, le patient décide de consulter un médecin spécialiste en nutrition. Celui-ci prescrit des analyses pour rechercher un désordre lié au gluten.

Le patient nous explique qu'il a été voir un gastro-entérologue qui lui a parlé de réaction immunitaire anormale envers le gluten et que cela pourrait peut-être être une maladie cœliaque. Il faudrait alors réaliser une biopsie duodénale ainsi qu'une recherche sérologique des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque (pour confirmer ou exclure la maladie cœliaque). En attendant ces analyses, le patient demande au pharmacien des conseils car il n'a pas retenu ce que le médecin lui a expliqué mais il sait que via la nutrition ou micronutrition il peut déjà réguler ses symptômes.

→ Conduite à tenir

Étape 1 - Notre conseil sera de suivre les indications du médecin. En attendant les résultats des analyses, notre conseil se basera principalement sur le choix des aliments pendant une période d'observation d'au moins 2 semaines en cas de sensibilité simple au gluten. Nous pouvons proposer avant toute médication, une éviction complète mais temporaire du gluten (au moins 2 semaines) afin d'évaluer la cause de cette protéine dans les symptômes du jeune homme.

- Exclure les aliments « déconseillés » contenant du gluten, pendant une durée d'au moins 2 semaines,
 - Aliments à base d'orge, de seigle, de blé ;
 - Le pain en général ;
 - Les pâtes ;
 - Tous les produits à base de gluten (dont les produits transformés).
- Remplacer les aliments à exclure par
 - Mais, riz, ...
 - Pseudo-céréales : Amarante, Quinoa, Sarrasin.

Pour faciliter le choix alimentaire du patient, nous lui remettons le tableau des principaux aliments sans gluten et ceux avec gluten.

	Sans gluten et prolamines toxiques	Contenant du gluten et prolamines toxiques
Céréales/pseudocéréales	Mais Riz Millet Teff Amarante Quinoa Sarrasin	Blé Orge Seigle Malt Triticale
Autres sources	Légumes Fruits Noix Pommes de terre Tapioca Huile végétales Soja Lait et produits laitiers Œufs Viandes Poissons	Pain Pâtes Biscuits

→ **Mesures hygiéno-diététiques**

- Manger lentement, en petite quantité et bien mastiquer les aliments ;
- Éliminer des aliments pouvant favoriser les ballonnements : café, thé, alcool, boissons gazeuses, choux, lentilles, haricots secs, ... et les remplacer par :
 - Des légumes cuits vapeurs (fenouil, concombre, ...). Éviter les légumes crus ;
 - Certains fruits : par exemple le patient peut consommer une banane écrasé en collation. Il devra par contre éviter les fruits acides (agrumes, ananas, pomme, ...) ;
 - De la viande blanche ;
 - Du poisson ;
- Contre les diarrhées, boire au moins 1,5L d'eau par jour, prendre les repas au calme, consommer à chaque repas les féculents autorisés (riz), manger lentement, en petite quantité ;
- Veiller à une alimentation équilibrée ;
- Le soir, éviter les repas trop copieux et riches qui pourraient perturber la digestion ;
- Effectuer de l'exercice physique de manière régulière (marche, vélo, natation) ;
- Supprimer le tabac et éviter la consommation d'alcool.

Étape 2 - Nous proposons au patient de faire un bilan de ses symptômes après cette exclusion de 2 semaines. À la suite de ce bilan, **si le régime sans gluten s'avère bénéfique et nécessaire,** nous pourrions proposer à condition qu'il n'y ait pas de prescriptions médicales qui le contrent-indique, en complément du régime sans gluten :

- Pour apaiser, favoriser la réparation et le maintien à l'intégrité de la muqueuse intestinale
 - Le complément alimentaire Permealine Integral :
 - Posologie et durée du traitement : 1 stick/jr au cours du repas. La posologie est à adapté en fonction des symptômes du patient pendant 14j, renouvelable ensuite tous les 15j si un bénéfice est avéré pour le patient et ce pendant les 6 premiers mois. Le patient pourra ensuite espacer les prises pendant les 6 mois suivant en fonction de l'amélioration des symptômes.
 - Ou ERGYPROTECT Confort de NUTERGIA :
 - Extrait de camomille ;
 - Extrait de mélisse ;
 - L-glutamine ;
 - Extrait d'oignon (quercétine) ;
 - Hydrolysate de graines de caroube ;
 - Vitamine B2 ;
 - Curcumine ;
 - Stéarate de Magnésium.
 - posologie et durée de traitement : 4 gélules/jour à prendre en dehors des repas pendant 2 à 3 mois. La posologie pourra être diminuée et espacée ensuite en fonction de l'amélioration des symptômes.

La camomille et la mélisse contribue au bien être digestif. La vitamine B2 contribue au maintien des muqueuses. La curcumine possède une action anti-inflammatoire et la L-glutamine sert de carburant pour les cellules intestinales.

- Contre les diarrhées et pour le bien-être digestif :
 - Lactibiane Tolérance (à base de Probiotiques) :
 - posologie : Une gélule/jr pendant 1 mois à renouveler en fonction de l'amélioration des symptômes.

Cas clinique n°2

Une jeune femme de 30 ans présente des ballonnements, des douleurs abdominales, des maux de tête et se sent souvent fatiguée. La patiente est alors dirigée vers un gastro-entérologue ; celui-ci décide de réaliser des biopsies duodénales ainsi qu'un dosage des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium. Les résultats obtenus indiquent une sérologie positive (présence des deux types d'anticorps) ainsi qu'une atrophie des villosités (stade 3b de la classification de Marsh-Oberhuber) signe d'une maladie cœliaque. La patiente un peu déboussolée par cette nouvelle se présente à la pharmacie pour des conseils.

→ Conduite à tenir

Etape 1 : - Au niveau de l'alimentation nous lui présentons un tableau indiquant les aliments sans gluten et contenant du gluten.

	Sans gluten et prolamines toxiques	Contenant du gluten et prolamines toxiques
Céréales/pseudocéréales	Mais Riz Millet Teff Amarante Quinoa Sarrasin	Blé Orge Seigle Malt Triticale
Autres sources	Légumes Fruits Noix Pommes de terre Tapioca Huile végétales Soja Lait et produits laitiers Œufs Viandes Poissons	Pain Pâtes Biscuits

- Indiquer à travers le tableau les aliments que la patiente peut continuer à consommer ;
- Exclure le gluten de l'alimentation :
 - Aliments à base d'orge, de seigle, de blé ;
 - Le pain en général ;
 - Les pâtes ;
 - Tous les produits à base de gluten (dont les produits transformés).
- Remplacer les aliments à exclure par :
 - Mais, riz, ...
 - Pseudo-céréales : Amarante, Quinoa, Sarrasin.

Contrairement à la sensibilité au gluten, un régime sans gluten à vie est nécessaire. Nous pouvons faire un rappel sur la maladie cœliaque et lui indiquer qu'il est important d'exclure le gluten de l'alimentation. Expliquer dans des termes simples, que l'ingestion de gluten peut conduire à une inflammation de l'intestin, perturber sa flore intestinale et conduire à une malabsorption des nutriments provoquant ainsi ses symptômes.

→ **Mesures hygiéno-diététiques**

- Manger lentement, en petite quantité et bien mastiquer les aliments ;
- Éliminer des aliments pouvant favoriser les ballonnements : café, thé, alcool, boissons gazeuses, choux, lentilles, haricots secs, ... et les remplacer par :
 - Des légumes cuits vapeurs (fenouil, concombre, ...). Éviter les légumes crus ;
 - Certains fruits : par exemple le patient peut consommer une banane écrasé en collation. Il devra par contre éviter les fruits acides (agrumes, ananas, pomme, ...) ;
 - De la viande blanche ;
 - Du poisson.
- Privilégier les aliments naturellement sans gluten plutôt que les produits labélisés sans gluten ;
- Sensibiliser la patiente sur les prix des produits labélisés sans gluten : en effet ceux-ci sont souvent plus élevés que leurs homologues. Rassurer la patiente sur la disponibilité en supermarché de ces produits ainsi que sur le choix proposé : on trouve par exemple du pain, des pâtes, des bières sans gluten ;
- Veiller à une alimentation équilibrée ;
- Le soir, éviter les repas trop copieux et riches qui pourraient perturber la digestion ;
- Effectuer de l'exercice physique de manière régulière (marche, vélo, natation, ...) pour permettre d'améliorer le transit intestinal ;
- Supprimer le tabac et éviter la consommation d'alcool ;
- Prêter une attention particulière à la lecture des étiquettes pour éviter une contamination accidentelle. Par exemple, des produits comme la sauce soja, des bouillons, les plats cuisinés peuvent quand même contenir du gluten.

Il existe de nombreuses marques qui proposent des produits sans gluten (Schär®, Le Pain des Fleurs®, Allergo®, ...) à base de sarrasin, quinoa, châtaigne, ...

Etape 2 - En complément du régime sans gluten :

- Pour apaiser, favoriser la réparation et le maintien à l'intégrité de la muqueuse intestinale
 - Proposer Permealine Integral
 - posologie : 1 stick/jr au cours du repas.
 - durée du traitement : pendant 14j, renouvelable ensuite tous les 15j si un bénéfice est avéré pour le patient et ce pendant les 6 premiers mois. Le patient pourra ensuite espacer les prises pendant les 6 mois suivant en fonction de l'amélioration des symptômes.
 - Ou Ergyprotect Confort
 - posologie et durée de traitement : 4 gélules/jour à prendre en dehors des repas pendant 2 à 3 mois. La posologie pourra être diminuée et espacée ensuite en fonction de l'amélioration des symptômes.
- Contre les ballonnements et les douleurs abdominales :
 - Proposer ERGYPHILUS Confort (à base de probiotique) :
 - *Bifidobacterium bifidum*
 - *Bifidobacterium longum*
 - *Lactobacillus rhamnosus GG*
 - *Lactobacillus plantarum*
 - *Lactobacillus acidophilus*
 - posologie et durée de traitement : 4 gélules/jr à prendre pendant 1 ou 2 mois en dehors des repas de préférence le matin. La posologie pourra être ensuite diminuée en fonction de l'amélioration des symptômes.
 - Ou Lactibiane Reference (à base de Probiotique),
 - *Bifidobacterium longum* LA 101
 - *Lactobacillus acidophilus* LA 102
 - *Lactococcus lactis* LA 103
 - *Streptococcus thermophilus* LA 104
 - posologie et durée de traitement : 1 gélule/jr pendant 30 jours puis 1 gélule/jr pendant 2 mois à prendre avant un repas avec un grand verre d'eau.

La patiente peut également bénéficier d'un remboursement sur l'achat de produits labélisés sans gluten. Pour cela, plusieurs modalités sont à respecter :

- Fournir une biopsie qui prouve le diagnostic de maladie cœliaque ;
- Obtenir le consentement de la Caisse d'Assurance Maladie ;
- Un médecin doit remplir une demande de prise en charge pour rembourser ces produits. Il doit également prescrire une ordonnance pour une durée de 6 mois ;
- Envoyer à la caisse un imprimé n° 10465*01 sur lequel la patiente doit coller les vignettes ;
- Fournir une attestation sur l'honneur concernant l'achat des produits sans gluten ;
- Tous les mois, la patiente doit envoyer une demande de remboursement.

Ce remboursement concerne 4 types de produits : pâtes, farines, biscuits et pains. Ils doivent obligatoirement comporter les vignettes qui sont détachables. La base de remboursement correspond par mois à :

- 33,54 € pour les enfants de moins de 10 ans ;
- 45,73 € pour les enfants de plus de 10 ans et les adultes.

Cas clinique n°3

Un patient de 30 ans se présente à l'officine pour des flatulences, des ballonnements peu soulagés par la prise d'antispasmodique. Il se sent également fatigué. Le patient n'a pas consulté de médecin et se présente à la pharmacie.

→ Notre conseil

Pour commencer nous interrogeons le patient sur son alimentation et son style de vie :

- Quels types et quelle quantité d'aliments le patient consomme ? Une consommation importante de légumes, choux, pois chiche, lentilles, épinards, ... peut être responsable des symptômes évoqués ;
- Le patient mange-t-il beaucoup de produits à base de blé tels que le pain, des pâtes, des pizzas, semoule, ... ?
- A quels moments les symptômes apparaissent-ils ? (après ou en dehors repas)
- Le patient présente-t-il d'autres symptômes (douleurs musculaires, perte de poids, ...)
- Le patient est-il fumeur ou non ?
- Le patient est-il stressé ?

Si les symptômes apparaissent plusieurs heures ou plusieurs jours après la consommation de produits contenant du gluten, nous pouvons proposer une éviction du gluten pendant une durée d'au moins 3 semaines suivi d'une réintroduction progressive pendant au moins 1 mois afin d'observer si l'inconfort digestif peut être dû à une sensibilité au gluten. Dans ce cas, nous lui indiquons les aliments qu'il peut consommer en remplacement et ceux qu'il doit supprimer :

- Exclure le gluten de l'alimentation :
 - o Aliments à base d'orge, de seigle, de blé ;
 - o Le pain en général ;
 - o Les pâtes ;
 - o Tous les produits à base de gluten (dont les produits transformés).
- Remplacer les aliments à exclure par
 - o Mais, riz, ...
 - o Pseudo-céréales : Amarante, Quinoa, Sarrasin.

	Sans gluten et prolamines toxiques	Contenant du gluten et prolamines toxiques
Céréales/pseudocéréales	Mais Riz Millet Teff Amarante Quinoa Sarrasin	Blé Orge Seigle Malt Triticale
Autres sources	Légumes Fruits Noix Pommes de terre Tapioca Huile végétales Soja Lait et produits laitiers Œufs Viandes Poissons	Pain Pâtes Biscuits

→ **Mesures hygiéno-diététiques**

- Manger lentement, en petite quantité et bien mastiquer les aliments
- Eliminer des aliments pouvant favoriser les flatulences : café, thé, alcool, boissons gazeuses, choux, lentilles, haricots secs, ... et les remplacer par :
 - Des légumes cuits vapeurs (fenouil, concombre, ...). Eviter les légumes crus ;
 - Certains fruits : par exemple le patient peut consommer une banane écrasé en collation. Il devra par contre éviter les fruits acides (agrumes, ananas, pomme, ...) ;
 - De la viande blanche ;
 - Du poisson.
- Veiller à une alimentation équilibrée ;
- Le soir, éviter les repas trop copieux et riches qui pourraient perturber la digestion ;
- Effectuer de l'exercice physique de manière régulière (marche, vélo, natation, ...) pour permettre d'améliorer le transit intestinal et limiter l'impact du stress ;
- Supprimer le tabac et éviter la consommation d'alcool ;
- Respecter des horaires réguliers de coucher.

→ **En complément :**

- Pour apaiser, favoriser la réparation et le maintien à l'intégrité de la muqueuse intestinale :
 - Permealine Integral :
 - posologie et durée de traitement : 1 stick/jr au cours du repas pendant 14j. Le patient pourra ensuite espacer les prises de 3-4j en fonction de l'amélioration des symptômes.
 - Ou Ergyprotect Confort :
 - posologie et durée de traitement : 2 gélules/jr en dehors des repas pendant 1 à 2 mois. La prise pourra ensuite être espacée en fonction de l'amélioration des symptômes.
- Contre les ballonnements et les douleurs abdominales :
 - Ergyphilus Confort (à base de probiotique),
 - posologie et durée de traitement : 2 gélules/jr à prendre pendant 1 ou 2 mois en dehors des repas de préférence le matin. La posologie pourra être ensuite diminuée et espacée en fonction de l'amélioration des symptômes.
 - Ou Lactibiane Reference (à base de Probiotique),
 - posologie et durée de traitement : 1 gélule/jr pendant 30 jours puis 1 gélule/jr pendant 2 mois à prendre avant un repas avec un grand verre d'eau.

Un suivi du patient sera nécessaire pour évaluer la nécessité de renouveler ces produits en fonction de l'amélioration des symptômes.

- Contre le stress et la fatigue, nous pouvons également proposer une cure de Magnésium/Vitamine B6.

Si les symptômes disparaissent après l'exclusion du gluten et réapparaissent suite à son introduction, il s'agit très certainement d'une sensibilité au gluten.

Cas clinique n°4

Une patiente se présente à l'officine pour des diarrhées, des douleurs musculaires ainsi qu'une fatigue. Elle n'a pas consulté son médecin et nous demande une boîte de Doliprane® 500mg. Elle nous informe également être sensible au gluten depuis peu.

→ Conseil du pharmacien

Pour commencer nous interrogeons la patiente sur son alimentation :

- A-t-elle fait un écart alimentaire récemment (consommation de gluten)?
- Quel type d'alimentation adopte-t-elle. Respecte-t-elle un régime sans gluten ?
- Ces symptômes sont-ils récurrents ?
- Nous la questionnons également si elle fumeuse et si elle est stressée.

Nous pouvons faire un rappel sur le régime sans gluten et lui indiquer que dans une sensibilité au gluten, il est important d'exclure le gluten de l'alimentation. Lui indiquer dans des termes simples, que l'ingestion de gluten peut conduire à une inflammation de l'intestin et perturber sa flore intestinale provoquant ainsi ses symptômes. Elle pourra essayer de réintroduire le gluten progressivement au bout d'au moins un an en fonction des symptômes.

→ Mesures hygiéno-diététiques

Nous lui proposons le tableau contenant les aliments « autorisés et « interdits » vis-à-vis du gluten.

- Exclure le gluten de l'alimentation :
 - Aliments à base d'orge, de seigle, de blé ;
 - Le pain en général, ;
 - Les pâtes ;
 - Tous les produits à base de gluten (dont les produits transformés).
- Remplacer les aliments à exclure par :
 - Mais, riz, ...
 - Pseudo-céréales : Amarante, Quinoa, Sarrasin.

	Sans gluten et prolamines toxiques	Contenant du gluten et prolamines toxiques
Céréales/pseudocéréales	Mais Riz Millet Teff Amarante Quinoa Sarrasin	Blé Orge Seigle Malt Triticale
Autres sources	Légumes Fruits Noix Pommes de terre Tapioca Huile végétales Soja Lait et produits laitiers Œufs Viandes Poissons	Pain Pâtes Biscuits

Nous lui conseillons :

- Des astuces de préparations culinaires :
 - Par exemple, les farines à base de blé peuvent être remplacées par des farines de châtaigne, de sarrasin et celles autorisés dans le tableau ;
- De faire une attention particulière à la lecture des étiquettes pour éviter une contamination accidentelle ;
- De poser des questions sur le mode de préparation des plats au restaurant :
 - Par exemple : utilisez-vous un bouillon pour cuisiner ce plat ;
- Contre les diarrhées, boire au moins 1,5L d'eau par jour, prendre les repas au calme, consommer à chaque repas les féculents autorisés (riz), manger lentement, en petite quantité ;
- Supprimer le tabac et éviter la consommation d'alcool ;
- Effectuer de l'exercice physique de manière régulière (marche, vélo, natation, ...) pour permettre d'améliorer le transit intestinal et limiter l'impact du stress ;
- Respecter des horaires réguliers de coucher ;
- De demander conseil au pharmacien avant de s'automédiquer : Sensibiliser la patiente sur le fait que certains médicaments peuvent présenter des excipients contenant du gluten. Par exemple le Doliprane® 500mg en contient.

→ **En traitement médicamenteux et en complément :**

- Contre les douleurs musculaires, préférer plutôt de l'Effergal® ou du Dafalgan®.
- Contre la fatigue, proposer une cure de Magnésium/Vitamine B6.
- Pour apaiser, favoriser la réparation et le maintien à l'intégrité de la muqueuse intestinale :
 - Proposer Permealine Integral :
 - posologie et durée du traitement: 1 stick/jr au cours du repas pendant 14j, renouvelable ensuite tous les 15j si un bénéfice est avéré pour le patient et ce pendant les 6 premiers mois. Le patient pourra ensuite espacer les prises pendant les 6 mois suivant en fonction de l'amélioration des symptômes.
 - Ou Ergyprotect Confort :
 - posologie et durée de traitement : 4 gélules/jour à prendre en dehors des repas pendant 2 à 3 mois. La posologie pourra être diminuée et espacée ensuite en fonction de l'amélioration des symptômes.
- Contre les diarrhées,
 - Lactibiane Tolérance (à base de probiotique) :
 - posologie et durée de traitement : Une gélule/jr pendant 1 mois à renouveler en fonction de l'amélioration des symptômes.

Conclusion

Malgré des symptômes qui se ressemblent, de nombreuses différences subsistent entre la sensibilité au gluten et la maladie cœliaque notamment au niveau de mécanisme pathogénique, des lésions histologiques observées ainsi que du diagnostic.

Une compliance stricte au régime sans gluten reste indispensable pour les personnes sensibles au gluten. La supplémentation en micronutriments peut s'avérer nécessaire chez des patients cœliaques en fonction des carences retrouvées.

De plus, l'utilisation des probiotiques peut se montrer intéressante pour restaurer le microbiote intestinal et la barrière épithéliale même si il existe peu d'études pour leurs utilisations spécifiques dans la maladie cœliaque.

Le pharmacien possède donc un rôle important. En fonction des symptômes évoqués ou des carences observées, il doit savoir orienter les patients vers des spécialistes (gastro-entérologue). De plus, il doit être en mesure de fournir des conseils nécessaires sur le choix adéquat des aliments dans le régime sans gluten et les habitudes à adopter.

En dépit du manque d'information concrète sur la place des probiotiques et des micronutriments dans la prise en charge à l'officine de la maladie cœliaque et de la sensibilité au gluten, j'ai tenté d'être le plus précis sur ce sujet.

Annexe 1: Association entre les mesures biochimiques et le grade d'atrophie des villosités chez les nouveaux patients diagnostiqués (Kemppainen TA et al., 1998) (http22, 23,24,25)

		Atrophie des villosités		
Variables	Valeurs normales	Partielle (n=5)	Subtotale (n=17)	Totale (n=15)
Protéine sérique (g/L)	65-80	79 ± 6 (72-86)	75 ± 7 (54-84)	76 ± 5 (65-82)
Albumine sérique (g/L)	38-48	46 ± 6 (38-53)	46 ± 6 (37-58)	47 ± 4 (42-55)
Hémoglobine du sang (g/L)	130-170 (H) 120-160 (F)	134 ± 12 (128-156)	138 ± 16 (114-168)	129 ± 14 (98-154)
Fer sérique (µmol/L)	10-30	17 ± 9 (11-33)	15 ± 6 (7-24)	16 ± 8 (4-36)
Ferritine sérique (µg/L)	20-250 (H) 15-150(F)	187 ± 361 (9-831)	49 ± 42 (7-143)	18 ± 18 (8-79)
Transferrine sérique (g/L)	2-4	3,2 ± 0,9 (2,4-4,8)	2,8 ± 0,1 (2,2-3,4)	3,3 ± 0,5 (2,5-4,4)
Folates érythrocytaires (nmol/L)	340-1000	570 ± 357 (211-1159)	407 ± 156 (157-769)	309 ± 167 (0-582)
Cobalamine sérique (pmol/L)	145-735	366 ± 134 (209-525)	332 ± 149 (95-564)	277 ± 152 (122-661)
Calcium sérique (mmol/L)	2,20-2,60	2,3 ± 0,2 (2,1-2,6)	2,2 ± 0,1 (1,9-2,4)	2,3 ± 0,01 (2,1-2,4)
Magnésium sérique (mmol/L)	0,75-0,9	0,8 ± 0,03 (0,78-0,85)	0,8 ± 0,07 (0,73-0,91)	0,8 ± 0,06 (0,70-0,95)
Zinc sérique (µmol/L)	10-18	11 ± 0	13 ± 2 (8-17)	12 ± 2 (10-14)
Vitamine A sérique (µmol/L)	1,05-2,8	1,3 ± 0,4 (0,9-1,7)	1,5 ± 0,5 (1,0-2,5)	1,4 ± 0,4 (0,8-2,2)
Vitamine E sérique (µmol/L)	22-25	26 ± 12 (14-41)	23 ± 5 (14-36)	24 ± 12 (12-46)
Calcidiol sérique (nmol/L)	25-90	51 ± 18 (27-70)	44 ± 17 (25-77)	45 ± 17 (29-97)

Annexe 2: Composition du microbiote intestinal chez les enfants avec la forme active et inactive de la maladie cœliaque (sous régime sans gluten) et chez les sujets contrôles évaluée par FISH et par cytométrie en flux (Nadal I et al., 2007)

Groupe bactérien	Sujets avec maladie cœliaque active (n=20)		Sujets avec maladie cœliaque inactive (n=10)		Sujets contrôles (n=8)	
	Médiane (%)	Fourchette (%)	Médiane (%)	Fourchette (%)	Médiane (%)	Fourchette (%)
<i>Atopobium</i>	4,78	2,45-22,01	3,65	0,50-6,26	7,06	4,66-13,17
<i>Bifidobacterium</i>	9,24	4,69-33,37	4,32	0,63-22,28	10,55	8,66-17,91
<i>Groupe Lactobacillus</i>	4,84	2,06-19,11	1,99	0,76-5,55	7,88	5,53-11,74
<i>Streptococcus</i> <i>Lactococcus</i>	10,88	1,99-19,39	9,44	1,76-9,73	7,18	2,74-15,69
<i>Bacteroides-Prevotella</i>	12,98	5,28-32,08	4,52	2,88-10,83	6,07	1,21-11,62
<i>E.coli</i>	10,98	5,52-35,13	4,10	2,14-10,46	5,04	1,16-11,56
<i>Eubacterium rectale</i> <i>Clostridium coccoides</i>	5,71	0,60-22,13	2,62	0,88-11,68	7,72	2,83-12,04
<i>Clostridium histolyticum</i>	7,64	1,15-12,22	7,58	0,5-8,06	11,43	3,73-11,73
<i>Clostridium lituseburense</i>	6,5	1,73-3,12	3,59	0,67-14,64	7,29	4,81-13,14
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	9,14	3,11-23,72	5,98	1,84-20,90	10,52	8,80-17,73
Bactéries sulfato réductrices	8,37	3,18-33,83	5,35	3,82-11,88	6,49	1,75-10,93

**Annexe 3: Principales découvertes sur le microbiote intestinal des patients cœliaques
(De Sousa Moraes LF et al., 2014)**

Composition microbiote intestinal	Echantillon	Méthode	Sujets
Augmentation de <i>Staphylococcus</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Clostridium</i>	Echantillons fécaux	Culture	26 enfants cœliaques non traités et 23 sujets contrôles
- Augmentation de <i>Clostridium hystolicum</i>, <i>Eubacterium rectale</i>-<i>Clostridium coccoides</i>, <i>Bacteroides</i>-<i>Prevotella</i> et bactéries sulfato réductrices - Réduction de <i>Bifidobacterium</i>	Echantillons fécaux	FISH-CMF	
- Aucun changement dans la diversité de <i>Lactobacillus</i> mais diminution de la diversité de <i>Bifidobacterium</i> - Augmentation de la prévalence de <i>Lactobacillus curvatus</i>, <i>Leuconostoc mesenteroides</i>, et <i>Leuconostoc carnosum</i> - Diminution prévalence du groupe <i>Lactobacillus casei</i> incluant <i>L.casei</i>, <i>L.paracasei</i>, <i>L.rhamnosus</i>, <i>L. zeae</i> - Pas de détection de <i>Bifidobacterium adolescentis</i> chez les enfants cœliaques	Echantillons fécaux	DGGE	10 enfants cœliaques non traités et 10 sujets contrôles
- Augmentation du total de bactéries (traité et non traité vs contrôle) de <i>Staphylococcus</i> (non traité vs traité), de <i>Bifidobacterium dentium</i> (traité vs contrôle), de <i>Bifidobacterium breve</i> (non traité vs traité et contrôle) - Pas de changement chez <i>Bacteroides</i>, <i>Clostridium leptum</i> et <i>Escherichia coli</i> (non traité vs traité)	Echantillons fécaux	PCR quantitative	25 enfants cœliaques non traités, 8 enfants cœliaques traités et 8 sujets contrôles
- Augmentation de <i>Staphylococcus</i> (non traité et traité vs control), du groupe <i>Lactobacillus</i> et de <i>Akkermansia muciniphila</i> (non traité vs traité et contrôle) - Diminution de <i>Clostridium coccoides</i> (non traité et traité vs contrôle) - Pas de changement chez <i>Bacteroides</i>,	Biopsies	PCR quantitative	

<i>Clostridium leptum</i> et <i>Escherichia coli</i> (non traité et traité vs contrôle)			
▪ Augmentation de <i>Bacteroides</i> et <i>Clostridium</i> (non traité et traité vs contrôle) ▪ Diminution des bactéries lactiques, de <i>Bifidobacterium</i> et <i>Staphylococcus-Micrococcus</i> (non traité et traité vs contrôle) ▪ <i>L. fermentum</i>, <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>, et <i>L. gasseri</i> uniquement détectés chez les contrôles ▪ <i>L. brevis</i>, <i>L. rossiae</i>, <i>L. pentosus</i>, et <i>Bifidobacterium bifidum</i> absents chez les sujets non traités ▪ <i>L. plantarum</i>, <i>L. paracasei</i>, <i>L. rhamnosus</i>, et <i>B. longum</i> présents chez tous les groupes	Echantillons fécaux	Culture	7 enfants cœliaques non traités, 7 enfants cœliaques traités et 7 sujets contrôles
▪ Augmentation de <i>Bacteroides-Prevotella</i> (non traité vs contrôle) ▪ Diminution des bactéries gram + (traité et non traité vs contrôle), des proportions de <i>Bifidobacterium</i>, <i>C. histolyticum</i>, <i>C. lituseburense</i> et <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (non traité vs contrôle) ▪ Pas de changement chez <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus</i>, <i>Lactobacillus-Enterococcus</i> et des bactéries sulfato réductrices (non traité et traité vs contrôle)	Echantillons fécaux	IgA	24 enfants cœliaques non traités, 18 enfants cœliaques traités et 20 sujets contrôles
▪ Aucune bifidobactérie retrouvée dans les échantillons de biopsies	Biopsies et échantillons fécaux	DGGE	19 enfants cœliaques traités et 15 sujets contrôles
▪ Augmentation <i>Bacteroides-Prevotella</i>, <i>Porphyromonas</i>, et <i>Staphylococcus</i> (échantillons fécaux) ▪ Diminution de <i>Lactobacillus</i>, <i>Enterococcus</i> et <i>Bifidobacterium</i> (échantillons fécaux) ▪ Pas de changements chez <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Klebsiella</i> et <i>Clostridium</i>		Culture	

Aucune différence	Biopsies duodénales	Microréseaux ADN	10 enfants cœliaques non traités, 6 adultes cœliaques traités et 6 sujets contrôles
- Augmentation de la diversité microbienne - Prédominance de <i>Proteobacteria</i>	Biopsies duodénales	DGGE	33 adultes cœliaques non traités et 18 sujets contrôles
Augmentation de la diversité des <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacillus</i> (non traité et contrôle vs traité), de <i>Bifidobacterium bifidum</i> et <i>catenulatum</i> (non traité vs contrôle) et de <i>Lactobacillus sakei</i> (non traité et contrôle vs traité)	Echantillons fécaux	DGGE	10 adultes cœliaques non traités, 11 adultes cœliaques traités, et 10 sujets contrôles
- Augmentation <i>Prevotella spp.</i> et <i>Streptococcus spp.</i> (traité vs non traité), de <i>Mycobacterium spp.</i> et <i>Methylobacterium spp.</i> (non traité et traité vs contrôle) chez les adultes - Augmentation <i>Neisseria spp.</i> et <i>Haemophilus spp.</i> (non traité vs contrôle) chez les enfants - Réduction <i>Prevotella</i> et <i>Streptococcus</i> (non traité vs contrôle) chez les enfants	Biopsies duodénales	Séquençage des gènes de l'ARN 16S	8 enfants cœliaques non traités et 5 sujets contrôles 5 adultes cœliaques non traités, 5 adultes cœliaques traités et 5 sujets contrôles

Annexe 4: Prévalence des espèces de bifidobactéries dans les selles et biopsies intestinales d'enfants cœliaques avec la forme active et inactive de la maladie et chez des sujets contrôles (Collado MC et al., 2008)

Groupe microbien	Prévalence (%)					
	Maladie cœliaque active (n=25)		Maladie cœliaque inactive (n=8)		Contrôle (n=8)	
	Biopsie	Selles	Biopsie	Selles	Biopsie	Selles
Groupe <i>Bifidobacterium</i>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
<i>B. longum</i>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
<i>B. breve</i>	64.0	80.0	37.5	66.7	37.5	66.7
<i>B. bifidum</i>	52.0	100.0	25.0	100.0	37.5	100.0
<i>B. adolescentis</i>	36.0	50.0	12.5	83.3	25.0	40.0
Groupe <i>B. catenulatum</i>	52.0	100.0	37.5	100.0	87.5	100.0
<i>B. angulatum</i>	32.0	20.0	12.5	16.7	50.0	23.0
<i>B. lactis</i>	60.0	56.7	0.0	61.0	62.5	63.3
<i>B. longum subsp. infantis</i>	0.0	36.7	0.0	22.2	0.0	36.7
<i>B. dentium</i>	8.0	13.3	12.5	27.7	0.0	6.6

Annexe 5: Quantité des espèces de *Bifidobactéries* dans les selles et biopsies intestinales chez des enfants avec la forme active et inactive de la maladie cœliaque et chez des sujets contrôles (Collado MC et al., 2008)

Groupe microbien	Quantité bactéries (Log cellule/g)					
	Maladie cœliaque active (n=25)		Maladie cœliaque inactive (n=8)		Contrôle (n=8)	
	Médiane (biopsie)	Médiane (selles)	Médiane (biopsie)	Médiane (selles)	Médiane (biopsie)	Médiane (selles)
Groupe <i>Bifidobacterium</i>	5.95	9.67	6.15	8.77	6.27	9.80
<i>B. longum</i>	4.66	8.90	4.95	8.30	5.60	9.28
<i>B. breve</i>	5.14	6.97	3.05	4.02	5.21	6.94
<i>B. bifidum</i>	4.35	7.64	3.98	6.74	4.17	6.96
<i>B. adolescentis</i>	3.22	6.95	3.06	5.40	3.87	5.97
Groupe <i>B. catenulatum</i>	4.08	7.16	4.12	7.84	4.10	7.65
<i>B. angulatum</i>	2.95	4.96	4.10	4.68	3.55	4.65
<i>B. lactis</i>	6.33	7.12	-	5.17	5.28	5.45
<i>B. longum subsp. infantis</i>	-	6.57	-	7.47	-	6.68
<i>B. dentium</i>	4.23	6.28	4.00	5.24	-	5.20

Annexe 6: Aide pour la lecture des étiquettes ([http16](#))

Autorisés (sans gluten)	Interdits (contient du gluten)
Acidifiants Agar-agar Alginates Amidon (sans autre précision) Amidon modifié, transformé Antioxygènes Arômes Arôme du malt Bêta-carotène Carraghénanes Collagène Colorants Conservateurs Dextrines Dextrose Emulsifiants Exhausteurs de goût Extrait de levure, de malt, d'algues Farine de guar et de caroube Fécule de pommes de terre Ferments lactiques Fructose Gélatine alimentaire Glucose et sirop de glucose Glutamate Gomme arabique, de guar, de xanthane, d'acacia Graisse animale et végétale Inuline Lécithine Maltodextrines Oligofructose Pectine Polyols Polydextrose Stabilisants	Amidon de blé Amidon issu des céréales interdites Acides aminés végétaux Assaisonnement (sans autre précision) Fécule de blé Fécule (sans autre précision) Froment Epeautre Gélifiants non précisés Kamut Malt Matières amylacées Pain azyne Polypeptides Protéines végétales Gruau Liant protéinique

Bibliographie

Abenavoli L, Delibasic M, Peta V, Turkulov V, De Lorenzo A, Medić-Stojanoska M, Nutritional profile of adult patients with celiac disease, *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015, 19(22), pp.4285-92

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, Février 2005, 58p.

Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, Hummel M, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM, Agardh D, Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease, *Pediatrics.* 2015, 135(2), pp. 239-45

Assimakopoulos SF, Papageorgiou I, Charonis A, Enterocytes' tight junctions: From molecules to diseases, *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011,2(6), pp. 123–137

Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines : Celiac disease 2012, 25 p.

BARON S, Alimentation santé et Micronutrition : Approche globale adapté à l'officine chez l'adulte. Thèse de doctorat en pharmacie. Rouen : Université de Rouen, 2014, 187 p.

BONAITI V. Importance de la flore microbienne intestinale dans les pathologies humaines, Thèse de doctorat en pharmacie : Lyon : Université Claude Bernard, 2012, 126 p.

Caio G, Volta U, Tovoli F, De Giorgio R, Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity, *BMC Gastroenterol.* 2014,14:26

Castronovo V, Cycle de formation en Medecine nutritionnelle & fonctionnelle, Paris, 2009-2011a, Nutrihealth – Module 1 - 6ème partie : Prise en charge de la maladie coéliqua et des allergies alimentaires 10. P

Castronovo V, Cycle de formation en Medecine nutritionnelle & fonctionnelle, Paris, 2009-2011b, Nutrihealth- module 6 : 7ème partie : Micronutriments comme Modulateurs de l'immunité et de l'inflammation, p.35-36, p. 42-43

Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold C, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Vécsei A, Volta U, Zavallos V, Sapone A, Fasano A, Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders, *Nutrients.* 2013, 5(10), pp. 3839–3853

Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y, Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution?, *Nutrients* 2015 ; 7(8), pp. 6900–6923

Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, Sanders DS, Woodward J, Leonard JN, Swift GL, The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis, *United European Gastroenterol J.* 2015, 3(2), pp.121-35

Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y, Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease, BMC Microbiol 2008; 8:232

Conseil de l'Europe, Forum sur les aliments fonctionnels, actes, Strasbourg, Palais de l'Europe 1er-2 décembre 1998/ organisé par la Division de l'Accord partiel dans le domaine social et de la santé publique, 383 p.

Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance, Clin Nutr. 2014; 34(2) , pp. 189-94

D'Arienzo R, Stefanile R, Maurano F, Mazzarella G, Ricca E, Troncone R, Auricchio S, Rossi M, Immunomodulatory effects of Lactobacillus casei administration in a mouse model of gluten-sensitive enteropathy, Scand J Immunol 2011, 74(4), pp. 335-41

Darmaun D, Intestin et métabolisme de la glutamine, Médecine/sciences 1993, 9, pp. 884-90

De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, Clemente MG, De Simone C, Silano M, De Vincenzi M, Losito I, Gobbetti M, VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue, Biochim Biophys Acta 2006, 1762(1), pp. 80-93

De Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, De Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio Mdo C, Intestinal Microbiota and Probiotics in Celiac Disease, Clin Microbiol Rev 2014, 27(3), pp. 482–489

Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R, Coeliac disease: an update for pathologists, J Clin Pathol 2006, 59(10), pp.1008–1016

Drouault-Holowacz S, Foligné B, Dennin V, Goudercourt D, Terpend K, Burckel A, Pot B, Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement Lactibiane Tolérance: in vitro and in vivo considerations, Clin Nutr.2006, 25(6), pp. 994-1003

Fijan S, Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature, Int J Environ Res Public Health 2014, 11(5), pp. 4745-67

Galipeau HJ, Wiepjes M, Motta JP, Schulz JD, Jury J, Natividad JM, Pinto-Sanchez I, Sinclair D, Rousset P, Martin-Rosique R, Bermudez-Humaran L, Leroux JC, Murray JA, Smecuol E, Bai JC, Vergnolle N, Langella P, Verdu EF Novel role of the serine protease inhibitor elafin in gluten-related disorders, Am J Gastroenterol 2014,109(5), pp. 748-56

Gérard P, Du microbiote aux microbiotes ..., La revue des microbiotes, Numéro 1 Mars 2015, pp. 4-5

Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Gareau M, Murphy EF, Saulnier D, Loh G, Macfarlane S, Delzenne N, Ringel Y, Kozianowski G, Dickmann R, Lenoir-Wijnkoop I, Walker C, Buddington R, Dietary prebiotics: Current status and new definition, Food Science & Technology Bulletin Functional Foods 2010, 7(1), pp. 1-19

Godat S, Velin D, Schoepfer AM, Maillard MH, Aubert V, Nydegger A, Maladie cœliaque : état des lieux, Rev Med Suisse 2013, Article thématique: gastroentérologie, pp. 1584-1589

Golfetto L, De Senna FD, Hermes J, Beserra BT, França Fda S, Martinello F Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet, Arq Gastroenterol. 2014, 51(2), pp. 139-43

Guandalini S, The influence of gluten: weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease, Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2007, 60, pp. 139-51, discussion 151-5

Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Gonvers JJ, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Probiotiques et Prébiotiques, 2011, 28p.

Guénard H, Bioulac B, Boisseau MR, Carré F, Demotes-Mainard J, Devillier P, Hanoune J, Harf A, Lacour JR, Lamour Y, Le Naour R, Lévy B, Marthan R, Mion F, Paillard M, Swynghedauw B, Varène P, Vincent JD, Physiologie humaine, 3^e édition, Pradel 2001, 606 p.

Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB, Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment, World J Gastroenterol 2012; 18(42), pp. 6036-59

Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B, Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet, Aliment Pharmacol Ther. 2009a ,29(8), pp. 811-6

Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, Svensson H, Valdimarsson T, Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years, Aliment Pharmacol Ther. 2002, 16(7), pp. 1333-9

Jadoulle V, Interactions somato-psychiques dans la maladie cœliaque, Gastroenterol Clin Biol 2002, 26, pp. 1134-1139

Jiao Y, Wilkinson J 4th, Di X, Wang W, Hatcher H, Kock ND, D'Agostino R Jr, Knovich MA, Torti FM, Torti SV, Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator, Blood 2009, 113(2), pp. 462-9

Jones PE, Peters TJ, Oral zinc supplements in non-responsive coeliac syndrome: effect on jejunal morphology, enterocyte production, and brush border disaccharidase activities, Gut. 1981, 22(3), pp. 194-8

Kemppainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI, Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet--association with the grade of mucosal villous atrophy, Am J Clin Nutr. 1998, 67(3), pp. 482-7

Klemenak M, Dolinšek J, Langerholc T, Di Gioia D, Mičetić-Turk D, Administration of Bifidobacterium breve Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease, Dig Dis Sci 2015,60(11), pp. 3386-92

La Vieille S, Dubois S, Hayward S, Koerner TB, Estimated Levels of Gluten Incidentally Present in a Canadian Gluten-Free Diet, Nutrients 2014, 6(2), pp. 881-896

Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, Kaukinen K, Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture, *Clin Exp Immunol* 2008;152(3), pp. 552-8

Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdoway A, Van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS, Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology; *Gut* 2014; 63(8), pp.1210-1228

Medina M, De Palma G, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y, *Bifidobacterium* strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients, *J Inflamm (Lond)* 2008, 5:19

Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y, Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease, *J Med Microbiol* 2007, 56(Pt 12), pp. 1669-74

Nébot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H, Cartier C, Plichon-Dainese R, Moussa L, Eutamene H, Pishvaie D, Holowacz S, Seyrig C, Piche T, Theodorou V, Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models, *World J Gastroenterol* 2014, 20(22), pp. 6832-43

Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M, Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease, *JAMA*. 2005, 293(19) pp. 2343-51

Ohland CL, Macnaughton WK, Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298(6), pp. G807-19

Ohlund K, Olsson C, Hernell O, Ohlund I, Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet, *J Hum Nutr Diet*. 2010, 23(3), pp. 294-300

Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y, Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease, *Br J Nutr* 2014, 112(1), pp. 30-40

Ontiveros N, Hardy MY, Cabrera-Chavez F, Assessing of Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity, *Gastroenterol Res Pract*. 2015, 2015, 13 p.

Orlando A, Linsalata M, Notarnicola M, Tutino V, Russo F, *Lactobacillus* GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines, *BMC Microbiol* 2014,14:19

Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, Sounidaki M, Kontana A, Berthelot L, Moura IC, Monteiro RC, Yiangou M, Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics, *Lab Invest*. 2012, 92(4), pp.625-35

Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV, Gluten-Free Diet in Children: An Approach to a Nutritionally Adequate and Balanced Diet, *Nutrients* 2013, 5(11), pp. 4553–4565

Pileje, Vade-Mecum, Mars 2011, 146 p.

Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, Marcos A, Sanz Y, Immune development and intestinal microbiota in celiac disease, *Clin Dev Immunol* 2012, 2012, 12 p.

Rambaud J.C, Buts J.P, Corthier G, Flourié B, Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives [en ligne], John Libbey Eurotext 2004, 264 p.

Rapin JR, Wiernsperger N, Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine, *Clinics (Sao Paulo)* 2010, 65(6), pp. 635-43

Rybicka I, Krawczyk M, Stanis E, Gliszczyńska-Świgło A, Selenium in Gluten-free Products, *Plant Foods Hum Nutr.* 2015 ,70(2), pp. 128-34

Samasca G, Sur G, Lupan I, Deleanu D, Gluten-free diet and quality of life in celiac disease, *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014, 7(3), pp. 139–143

Sanz Y, Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans, *Gut Microbes.* 2010,1(3), pp. 135–137

Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A., Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification, *BMC Medicine* 2012, 10:13

Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T, The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality, *Nutrients.* 2010, 2(1), pp. 16–34

Schäffler A, Menche N, Anatomie, Physiologie, Biologie, 2^e édition, Maloine 2004, 453 p.

Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Cherňavsky AC, Bellavite FP, González A, Vodánovich F, Moreno ML, Vázquez H, Lozano G, Niveloni S, Mazure R, Meddings J, Mauriño E, Bai JC, Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease, *J Clin Gastroenterol* 2013, 47(2), pp. 139-47

Sordillo PP, Helson L, Curcumin suppression of cytokine release and cytokine storm. A potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections, *In Vivo* 2015, 29(1), pp. 1-4

Tjellström B, Högborg L, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K, Magnusson KE, Norin E, Sundqvist T, Midtvedt T, Faecal short-chain fatty acid pattern in childhood coeliac disease is normalised after more than one year's gluten-free diet, *Microb Ecol Health Dis.* 2013, 24: 10

Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS, The Role of Probiotics and Prebiotics in Inducing Gut Immunity, *Front Immunol* 2013, 4: 445

Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R, Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness, *Cell Mol Immunol* 2013, 10(5), pp. 383–392

WEBER A.L, La maladie cœliaque : Physiopathologie et traitement – « Guide » de conseils pour la pharmacie d'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 2012, 86 p.

Zahraoui A, Les jonctions serrées. Plate-forme de régulation de la prolifération et de la polarité cellulaires, *Erudit*, Volume 20, numéro 5, mai 2004, p. 580-585

Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, Amiri A, Najafi S, Alimohamadi SM, Tavangar SM, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R, Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin, *World J Gastroenterol*. 2008, 14(48), pp. 7381-5

(http1) Robinson M, Allergie, sensibilité ou intolérance alimentaire ?, En action [en ligne] disponible sur : http://www.albertaenaction.ca/admin/pages/37/allergie_sensibilite_alimentaire.pdf (Janvier 2015)

(http2) Gastroentérologie Clinique et Biologique Volume 33, n° 6-7, pp. 508-517, 2009 disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/220655> (Décembre 2015)

(http3) Chyderiotis G, Claudel E, Fabien N, Lucas C, Musset L, Olsson NO, Pham BN, European Autoimmunity Standardization Initiative (EASI) groupe France, Maladie cœliaque : la place des autoanticorps dans le diagnostic et le suivi [en ligne], 2008, disponible sur : <http://www.easi-network.com/upload/EASI%20France/brochure%20Maladie%20coeliaque%20EASI%20Groupe.pdf> (Décembre 2015)

(http4) De l'immunité innée à l'immunité adaptative & complexe majeur d'histocompatibilité [en ligne], 2009, disponible sur : <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/de-limmunit%C3%A9-inn%C3%A9e-%C3%A0-limmunit%C3%A9-adaptative-et-complexe-majeur-d%27histocompatibilit%C3%A9.html> (Décembre 2015)

(http5) L'agence National de la recherche, Physiopathologie des maladies humaines (Physio) Projet CELIAC : Inhibition du transport intestinal de peptides toxiques de la gliadine médiée par un récepteur dans la maladie cœliaque : vers de nouvelles voies thérapeutiques [en ligne], 2006, disponible sur : <http://www.agence-nationale-recherche.fr/?Projet=ANR-06-PHYS-0006> (Novembre 2015)

(http6) Clés de santé [en ligne] disponible sur : <http://clesdesante.com/article-31263230.html/> (Novembre 2015)

(http7) <http://harzouzlaurencoursst2s.skyrock.com/11.html> (Novembre 2015)

(http8) Bio-top [en ligne] disponible sur : <http://www.bio-top.net/Terminologie/V/valvo.htm> (Novembre 2015)

(http9) Adhérence cellulaire [en ligne], disponible sur : <http://www.cours-pharmacie.com/biologie-cellulaire/adherence-cellulaire.html> (Décembre 2015)

(http10) <http://www.glutafin.co.uk/coeliac-disease/what-is-coeliac-disease/> (Avril 2016)

(http11) Bio-top [en ligne] disponible sur :
http://www.bio-top.net/Diabete/Savoir_plus_app_digestif.htm (Avril 2016)

(http12) Chatel J.M, Le microbiote intestinal humain et son impact sur la santé, UE5 Hepato-Gastro-Enterologie, [en ligne] Paris, le 03 décembre 2012, disponible sur :
http://b2pcr-esi.bcpp.master.univ-paris-diderot.fr/M2/ESI/cours/UE5epithdigest/Chatel_2012.pdf, p. 10 (Novembre 2015)

(http13) Advanced Technology Corporation, Etude de l'absorption sur cellules caco-2 cultivées en monocouche [en ligne] disponible sur :
<http://www.atc-pharma.be/fr/pre-clinique/adme/vitro/cellules-caco-2> (Décembre 2015)

(http14) Pileje, Lactibiane Tolérance [en ligne] disponible sur :
<http://www.probiotiques-lactibiane.fr/gamme-probiotiques/lactibiane-tolerance/conseils-utilisation>, (Décembre 2015)

(http15) Pileje, Permealine Integral disponible sur : http://www.pileje-micronutrition.fr/complements-alimentaires/microbiote/permealine-integral_25_4047
(Décembre 2015)

(http16) Costil V, Morin MC et l'équipe diététique de l'Hôpital Lariboisière, Létard JC, Tarrerias AL, Devulder F, Houcke P, Gay G, Canard JM, Coulom P, Pingannaud MP, Bonnaud G, Boustière C, Constantini D, Helbert T, Lapuelle J, Lévy P, Papazian A, Richard-Molard B (Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie), Fiche de recommandations alimentaires : Régime sans gluten [en ligne], Janvier 2009, disponible sur : http://www.cregg.org/site/documents/N_R_sans_gluten.pdf (Novembre 2015)

(http17) AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten) [en ligne], disponible sur : <http://www.afdiag.fr/dietetique/le-logo-epi-ble-barre/>, (Décembre 2015)

(http18) <http://www.evidiet.com/la-maladie-coeliaque-ou-intolerance-au-gluten-1/>
(Avril 2016)

(http19) Barilla, disponible sur : http://www.barilla.fr/produits/Pates/Sans_gluten/index.htm
(Avril 2016)

(http20) Schär, disponible sur :
<http://www.schaer.com/fr/produits-sans-gluten/pain/maestro-classic> (Avril 2016)

(http21) Le pain des fleurs, disponible sur :
<http://www.lepaindesfleurs.fr/produits.php?pa=gamme> (Avril 2016)

(http22) Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE, VALEURS USUELLES DES EXAMENS PRATIQUÉS PAR LE LABORATOIRE DE BIOCHIMIE, [en ligne], disponible sur :
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/usualval.html> (Avril 2016)

(http23) CONCOURS DE L'INTERNAT EN PHARMACIE, Valeurs biologiques usuelles, Novembre 2009, [en ligne], disponible sur :
http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf
(Avril 2016)

(http24) Biomnis, Vitamine B12, [en ligne] disponible sur :
<http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE-B12.pdf> (Avril 2016)

(http25) ADMED Laboratoires, Dosage: Vitamine A (rétinol) et vitamine E (tocophérol), [en ligne] disponible sur :
http://admed.ne.ch/files/flhn/flhn-info/065_2013_01_AdmedInfo_VitA_E_rev1.pdf
(Avril 2016)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Mardi 19 Avril 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : THOMAS Maxime <u>Sujet</u> : Place de la micronutrition dans la prise en charge à l'officine des patients pour lesquels le gluten est déconseillé, <u>Jury</u> : Président et co-directeur : Pr. Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie, UL Directeur : Dr. François BOOB, Pharmacien Officiel Juges : Dr. VELOT Emilie, Maître de Conférences, UL Dr. WETTA Marie Thérèse, Pharmacien Officiel	Vu, Nancy, le 19 avril 2016 Le Président du Jury/co-Directeur de Thèse Directeur de Thèse   Pr. B. FAIVRE Dr. F. BOOB
Vu et approuvé, Nancy, le 17.03.2016 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Francine PAULUS	Vu, Nancy, le 17.03.2016 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT Pour le Président et par délégation Le Vice-Président  Martial DELIGNON N° d'enregistrement : 9116

N° d'identification :

TITRE

**PLACE DE LA MICRONUTRITION DANS LA PRISE EN CHARGE
A L'OFFICINE DES PATIENTS POUR LESQUELS LE GLUTEN EST
DECONSEILLE**

Thèse soutenue le 19 Avril 2016

Par Maxime THOMAS

RESUME :

Durant ces dernières années, l'effet de mode du régime sans gluten et l'accentuation de la disponibilité des produits sans gluten nécessite une inspection des deux principaux désordres liés au gluten : la sensibilité au gluten et la maladie cœliaque.

Principalement dans la maladie cœliaque, la micronutrition à travers les pro/prébiotiques, sels minéraux et oligoéléments pourrait s'avérer être une solution complémentaire au régime sans gluten pour restaurer le microbiote intestinal et la barrière épithéliale.

Aujourd'hui l'exclusion du gluten de l'alimentation reste le seul véritable traitement. Le choix des aliments est donc important en fonction de leurs qualités nutritionnelles. Le pharmacien doit être en mesure d'éduquer le patient et de fournir les informations nécessaires à la bonne conduite du régime sans gluten.

MOTS CLES : Maladie cœliaque, allergie, sensibilité, compléments alimentaires, probiotiques, oligoéléments

Directeur de thèse	Co-Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr. BOOB François Pharmacien officinal	Pr. FAIVRE Béatrice Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie		Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème 4

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle