

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département d'Agro-alimentaire

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention  
Du diplôme de Master en

**Spécialité :** Nutrition et pathologie

**Filière :** Sciences agro-alimentaires

**Domaine :** Sciences de la nature et de la vie

## **Maladie cœliaque ; Allergie ou Intolérance ?**

Présenté par

**M<sup>elle</sup> ARIDJ Amina**

**M<sup>elle</sup> REGGAB Roumaïssa**

**Devant le jury :**

Ait Chaouch	Feriel	MCB	Présidente
Louni	Sofiane	MAA	Examineur
Rebzani	Feriel	MAA	Promotrice

**Année Universitaire 2019-2020**

## Résumé

L'objectif de ce travail vise à étudier la maladie coeliaque, et déterminer son appartenance à l'intolérance ou bien à l'allergie.

L'allergie fait intervenir le système immunitaire contre l'allergène, le remède repose sur trois piliers : un régime d'éviction ; un traitement médicamenteux symptomatique par antihistaminiques ou par corticoïdes ; et la désensibilisation parfois possible, qui rend la personne tolérante à l'allergène.

Tandis que, l'intolérance est une réaction auto-immune c'est à dire que les anticorps produits réagissent contre le système immunitaire alors le traitement de l'intolérance consiste à éliminer tous les aliments induisant cette réaction.

L'intolérance alimentaire est à l'origine pharmacologique, toxique ou métabolique, se manifeste par des symptômes gastro-intestinaux tels que des ballonnements et ou un transit irrégulier.

Cependant, les symptômes d'une allergie alimentaire diffèrent selon la forme de l'allergie, en général présente une urticaire accompagnée ou non d'œdème, il existe des formes digestives et des formes cutanées ....

La maladie coeliaque est une pathologie auto-immune dirigée contre leur propre intestin (villosité) qui vont être endommagés, le diagnostic se fait à base des anticorps anti-endomysium (EMA) et anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG) qui sont spécifiques à la maladie, la coeliaque peut être symptomatique se manifeste soit par des signes digestifs comme (des douleurs abdominales, Diarrhées, un amaigrissement) ou des signes extradiigestifs comme (perturbation métabolique qui due à la malabsorption, retard de croissance chez l'enfant, une ostéoporose), ou peuvent être asymptomatique alors que le sujet ne présente aucun symptôme ou simplement une anémie ferriprive, le régime sans gluten à vie est nécessaire.

À partir de ces données on peut conclure que la maladie coeliaque est comparable avec une intolérance alimentaire.

**Les mots clés** : Maladie coeliaque, allergie alimentaire, intolérance, régime sans gluten, l'allergène.

## Abstract

The objective of this work is to study celiac disease, and determine whether it belongs to intolerance or to allergy.

Allergy involves the immune system against the allergen, the remedy is based on three pillars: an avoidance diet; symptomatic drug treatment with antihistamines or corticosteroids; and sometimes possible desensitization, which makes the person tolerant to the allergen.

While intolerance is an autoimmune reaction that is to say that the antibodies produced react against the immune system, the treatment of intolerance consists of eliminating all the foods that induce this reaction.

Food intolerance is pharmacological, toxic or metabolic in origin, manifested by gastrointestinal symptoms such as bloating and or irregular transit. However, the symptoms of a food allergy differ depending on the form of the allergy, generally present with urticaria with or without edema, there are digestive forms and skin forms....

Celiac disease is an autoimmune pathology directed against their own intestine (villi) which will be damaged, the diagnosis is made on the basis of anti-endomysium antibodies (EMA) and anti-tissue transglutaminase (tTG) antibodies which are specific to the disease, celiac disease can be symptomatic, manifested either by digestive signs such as (abdominal pain, diarrhea, weight loss) or extradigestive signs such as (metabolic disturbance due to malabsorption, growth retardation in children, osteoporosis) , or may be asymptomatic when the subject is symptom-free or simply has iron deficiency anemia, the lifelong gluten-free diet is necessary.

Based on this information we conclude that celiac disease is comparable with food intolerance.

**The key words:** Celiac disease, food allergy, intolerance, gluten free diet, allergen.

## ملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة مرض الاضطرابات الهضمية وتحديد ما إذا كان عدم تحمل أو حساسية تتضمن الحساسية استجابة الجهاز المناعي لمسببات الحساسية ، ويقوم العلاج على ثلاث ركائز: نظام تجنب ؛ العلاج الدوائي للأعراض بمضادات الهيستامين أو الكورتيكوستيرويدات ؛ وإزالة التحسس الذي يكون ممكن في بعض الاحيان، مما يجعل الشخص يتحمل مسببات الحساسية.

في حين أن عدم التحمل هو رد فعل مناعي ذاتي ، أي أن الأجسام المضادة المنتجة تتفاعل ضد جهاز المناعة ، فإن علاج عدم التحمل يتكون من التخلص من جميع الأطعمة التي تحفز هذا التفاعل .

عدم تحمل الطعام هو دوائي أو سام أو استقلابي في الأصل ، ويتجلى من خلال أعراض الجهاز الهضمي مثل الانتفاخ و أو العبور غير المنتظم. ومع ذلك، فإن أعراض حساسية الطعام تختلف باختلاف شكل الحساسية ، وعادة ما تظهر خلايا مع أو بدون وذمة ، وهناك أشكال هضمية وأشكال جلدية....

مرض الاضطرابات الهضمية هو أحد أمراض المناعة الذاتية الموجهة ضد الأمعاء (الزغابات) التي ستنتف ، التشخيص يستند إلى الأجسام المضادة للبطانة (EMA) والأجسام المضادة للجلوتاميناز المضادة للأنسجة (tTG) والتي تختص بالمرض، تظهر أعراض مرض الاضطرابات الهضمية إما من خلال علامات الجهاز الهضمي مثل (آلام في البطن ، والإسهال ، وفقدان الوزن) أو علامات خارج الهضم مثل (اضطراب التمثيل الغذائي بسبب سوء الامتصاص ، وتأخر النمو عند الأطفال ، وهشاشة العظام) ، أو قد يكون بدون أعراض عندما لا تظهر على المريض أعراض أو ببساطة فقر الدم الناجم عن نقص الحديد ، فإن اتباع نظام غذائي خالٍ من الغلوتين مدى الحياة ضروري. من هذه البيانات يمكن استنتاج أن مرض الاضطرابات الهضمية يمكن مقارنته بعدم تحمل الطعام.

الكلمات المفتاحية: الداء البطني ، حساسية الطعام ، عدم التحمل ، نظام غذائي خالٍ من الغلوتين ، مسببات الحساسية

## **Remerciements**

*Nous tenons à remercier tout premièrement **ALLAH** le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience, qu'il nous a donné durant toutes ces longues années.*

*Nous tenons également à exprimer nos vifs remerciements à notre encadreur Mm **REBZANI** pour avoir d'abord proposée ce thème, pour suivi continuel tout le long de la réalisation de ce mémoire, Pour votre implication dans nos corrections, Pour le temps que vous m'avez consacré, Merci pour votre dévouement.*

*Nous tenons également à exprimer nos profondes gratitudes au Dr **AIT CHAOUCH** pour avoir accepté d'apprécier le travail et de présider le jury.*

*Par la même occasion, nos remerciements à Mr **LOUNI** qu'est bien voulu honorer le jury par leur présence et pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Nos remerciements aussi à tous les enseignants et le chef de département Agro-alimentaire.*

*Egalement, un remerciement à tous nos collègues de promotion 2019/2020.*

*Merci.*

### ***Dédicace :***

C'est avec une grande gratitude et des mots sincère, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes chers parents qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite.

À mon Père pour avoir toujours cru en moi et pour ses nombreux sacrifices.

À ma Mère pour son soutien et ses encouragements.

J'espère qu'un jour, je pourrai leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.

Je dédie aussi de ce travail à mes sœurs « Farida » « Ines » « Sara », mes amies sans particularité avec que j'ai passé les meilleurs moments de ma vie.

À tout ma famille surtout a mon petit cousin « Walid ».

À mon binôme REGGAB Roumaïssa.

Amina.

### ***Dédicace :***

Je dédié ce travail à

A ma très adorable mère

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années. En ce jour j'espère réaliser chères mère et douce créature un de tes rêves.

A mon très cher père

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien-être. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculquée.

A mes chers frère zin edinne djaafer marwan

Mes chères sœur Soumia et rania et leurs époux houcine et fethi vos sacrifices, vos soutiens moral et matériel m'ont permis de réussir mes études. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A Mes adorables nièces nihel et razane et mes chers neveux amir et adem

A mes chers cousins et cousines

L'amour et la gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles.

Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.

A ma chère ,mon binome amina pour sa patience

A mes chères amies najat khadidija yassmine et rafika

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

Roumaissa.

## *Sommaire :*

Liste des figures	
Liste des tableau	
Listes des abréviations	
Introduction.....	01

### ***Partie I : présentation de la maladie coeliaque***

I.1 Définition.....	04
I.2 Histoire de la maladie coeliaque .....	04
I.3 Epidémiologie.....	06
I.4 Formes de la maladie coeliaque.....	08
I.4.1 Forme classique ou typique.....	08
I.4.2 forme atypique ou pauci-symptomatiques.....	08
I.4.3 forme silencieuse ou asymptomatique.....	08
I.4.4 forme réfractaire.....	09
I.5 Manifestation clinique.....	09
I.6 Physiopathologie.....	10
I.6.1 Rôle de gluten.....	11
I.6.2 facteur environnementeux.....	12
I.6.3 facteur génétique.....	12
I.6.4 facteur immunitaire.....	13
I.6.4.1 Mécanisme de la physiopathologie.....	13
I.7 Maladie associée.....	15
I.8 Complication de la maladie coeliaque.....	16
I.8.1 Complications directes ou reliées.....	16
I.8.2 Complications indirectes.....	17
I.9 Diagnostique de la maladie coeliaque.....	18
I.9.1 Rcherche des signes cliniques.....	18
I.9.2 Teste sérologique.....	19
I.9.3 Biopsie intestinale et histologie.....	22
I.10 Traitement.....	24
I.10.1 Régime sans gluten.....	24



## ***Partie II : Allergie au blé***

II.1 Le blé.....	30
II.1.1 Source de grain du blé.....	30
II.1.2 Classification des protéines de blé.....	30
II.1.2 Importance du blé dans l'industrie alimentaire.....	31
II.2 Allergie au blé.....	32
II.2.1 Prévalence de l'allergie alimentaire à la farine de blé.....	32
II.2.3 Physiopathologie.....	33
II.2.4 Les différentes formes cliniques de l'allergie au blé.....	33
II.2.4.1 L'allergie au blé IgE-médiée.....	34
II.2.4.2 L'anaphylaxie au blé induite par l'effort.....	34
II.2.4.3 Dermatite atopique et allergie au blé.....	35
II.2.4.4 Manifestations digestives chroniques de l'allergie au blé non IgE-médiée.....	35
II.2.5 Les allergènes impliqués dans l'allergie au blé.....	37
II.2.6 Traitement de l'allergie au blé.....	38
II.2.7 Evolution de l'allergie au blé.....	38

## ***Partie III : la problématique***

III. La problématique.....	40
----------------------------	----

## ***Partie IV : Discussion des travaux antérieurs***

IV.1 Allergie et intolérance : quelles sont les différences.....	45
IV.2 La maladie cœliaque n'est pas une allergie au gluten.....	49
IV.3 Intolérance au gluten non-coeliaque (NCGS).....	50
IV.4 Comparaison entre le diagnostic des cœliaques et des allergiques.....	54
IV.5 Pourquoi faire la différence entre l'allergie au blé et maladie cœliaque.....	54
Conclusion.....	57
Annexes (I) (II) (III)	

## Liste des figures

Figure 1 : Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque.....	04
Figure 2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde .....	07
Figure 3 : Modèle de l'iceberg proposé pour la maladie cœliaque .....	09
Figure 4 : Composition des protéines du blé.....	11
Figure 5 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie cœliaque.....	15
Figure 6 : Classification des troubles liés au gluten.....	43

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Maladies associées à la maladie cœliaque.....	15
Tableau 2 : Classification de Marsh modifiée des lésions de l'intestin grêle induites par le gluten.....	24
Tableau 3 : Données concernant 33 enfants ayant une allergie au blé non IgE-médiée, d'expression digestive.....	36
Tableau 4 : Comparaison de l'allergie au blé, la MC et la SGNC selon.....	53
Tableau 5 : Différences entre allergie au blé et maladie cœliaque.....	55

## Liste des abréviations

MC : Maladie cœliaque

AO : Allergie au blé

SGNC : la sensibilité au gluten non cœliaque

IA : intolérance alimentaire

HLA : Human Leukocyte Antigen

INF : Interféron

NKT : Natural Killers T

HDL : High density lipoprotein ( lipoprotéine de haute densité)

IgE : Immunoglobuline E

RSG : Régime sans Gluten

LT : Lymphocyte T

CD4+ : cluster de différenciation 4

TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha

AFDIAG : Association Française des Intolérants au Gluten

IL : Interleukine

EMA : anti endomysium

IgA / IgG : Immunoglobuline A /Immunoglobuline G

DGP : Gliadine déamidé

AGA : Anticorps Anti-Gliadine

TG 2 : Transglutaminase 2

TtG : transglutaminase tissulaire

AAR : d'anticorps anti-réticuline

ELISA= Enzyme-linked immunosorbent assay (en anglais) = Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée.

CPA= cellule présentatrice d'antigènes

tTG : anti transglutaminase tissulaire

SCI : syndrome du côlon irritable

DH : dermatite herpétiforme

DAO : Diamine oxydase

HNMT : l'histamine -N-déméthyltransférase

FPM : unité de Faible poids moléculaire

HPM : unités de haut poids moléculaire

VIH : Virus de l'immunodéficience humain

ATI : inhibiteurs de l'amylase/trypsine

nsLTP : les protéines de transfert non spécifiques des lipides

AAIE : Allergie Alimentaire Induite Par L'effort

LMW : low molecular weight (masse moléculaire faible)

ORL : oto-rhino-laryngologie.

CICBAA : Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergie Alimentaire

# *Introduction*

## Introduction

les céréales occupent une place importante dans l'alimentation mondiale et dans celle des pays situés au sud du bassin méditerranéen. L'Algérie fait partie de ceux qualifiés de type céréalier à blé (FAO, 2009).

Les aliments contenant du gluten apportent donc une contribution substantielle à la prise quotidienne d'énergie et sont agréables à manger (Catassi et Fasano, 2008).

Les céréales sont transformées en pains, pâtes, semoule, ... Au niveau technologique, le gluten, contenu dans certaines céréales, possède différentes propriétés fonctionnelles intéressantes pour la formulation des produits agroalimentaires.

Le gluten est présent dans le blé, le seigle et l'orge et concourt à la fermentation du pain. Il est couramment utilisé comme ingrédient dans l'industrie agro-alimentaire.

Les réactions secondaires à l'ingestion d'aliments sont très variées. On distingue deux grands mécanismes: immunologique et non immunologique. Les réactions immunologiques sont représentées par l'hypersensibilité IgE médiée (allergie au blé), cellulaire (maladie coeliaque) (Boettcher, 2013) (Sampson, 2003).

Les réactions non immunologiques sont les plus fréquentes, on parle d'intolérance alimentaire (Boettcher, 2013).

L'intolérance alimentaire (ou hypersensibilité alimentaire non allergique) c'est une réaction, souvent retardée, à un aliment, une boisson, de la nourriture additif ou composé présent dans les aliments qui produisent des symptômes dans un ou plusieurs organes et systèmes du corps, mais fait généralement référence à une réaction autre que l'allergie alimentaire (Montano et al., 2006).

L'allergie alimentaire constitue une préoccupation importante en allergologie du fait de l'augmentation de son incidence cette dernière décennie et des nombreuses controverses nées de la confusion entre une allergie vraie et une intolérance alimentaire.

L'intolérance peut impliquer des mécanismes enzymatiques, métaboliques, physiologiques ou psychologiques. Les intolérances alimentaires les plus connues sont souvent provoquées par le gluten. Les allergènes majeurs sont principalement les gliadines, qui sont, avec les gluténines, regroupées sous le terme de « gluten » (Battais et al., 2007).

les protéines de gluten peuvent déclencher différents types de réactions physiologiques et une grande variété de symptômes chez les personnes sensibles. Les maladies et conditions qui y sont associées comprennent la maladie coeliaque (MC), l'allergie au blé (AO), la sensibilité au gluten non coeliaque (SGNC) et autres qui sont les principaux troubles liés au gluten.

L'exposition au gluten peut être à l'origine de maladies chez l'être humain, la maladie la plus connue étant la maladie coeliaque (Sapone, 2012).

La maladie coeliaque est une maladie chronique multifactorielle impliquant des facteurs environnementaux et génétiques. Elle s'apparente moins aux allergies alimentaires qu'aux maladies auto-immunes, auxquelles elle est fréquemment associée.

Néanmoins, son expression strictement dépendante d'une exposition au gluten en fait une exception parmi ces maladies, puis qu'elle est la seule pour laquelle un facteur environnemental clé a été identifié (**Cerf-Bensussan et Jabri, 2001**).

Elle est désormais rangée parmi les maladies fréquentes touchant toutes les classes d'âge et toutes les régions du monde. Les études épidémiologiques conduites dans les régions du monde présumées épargnées par la maladie coeliaque et comprenant l'Afrique, l'Asie et l'Amérique du Sud, montrent que la prévalence de la maladie y était là aussi sous-estimée (**Gujral et al., 2012**).

A l'échelle Algérienne, aucune étude n'a précisé à ce jour la prévalence globale de la maladie coeliaque et les chiffres disponibles sont obtenus à partir d'études épidémiologiques partielles dans certaines régions du pays.

Actuellement, le seul traitement scientifiquement prouvé pour la maladie coeliaque est l'adhérence perpétuelle stricte à un régime sans gluten. Ce traitement purement diététique permet la régression des symptômes, l'amélioration du statut nutritionnel et la cicatrisation de la muqueuse intestinale. Tous les aliments contenant le gluten de blé, de seigle et d'orge ainsi que leurs dérivés sont éliminés (**Mary et Niewinsky, 2008**).

Les symptômes disparaissent généralement lorsque le gluten est éliminé du régime alimentaire et réapparaissent lorsque ce dernier est réintroduit (**Volta et al., 2013**).

La maladie coeliaque n'est qu'un aspect de toute une gamme de manifestations possibles à une réaction au gluten, leur diagnostic repose en effet sur l'auto-évaluation de ses symptômes par le patient et leur amélioration lorsqu'il suit un RSG.

Face à ces symptômes plusieurs questions se posent autour de la maladie coeliaque ; comment peut-on classer la coeliaque ; est-ce qu'il s'agit d'une intolérance ou bien seulement une allergie.

Notre étude permet de contribuer à la réalisation d'une étude de synthèse à partir des travaux déjà effectués concernant la maladie coeliaque, l'intolérance et l'allergie liés au blé , Aussi on traite l'intolérance non coeliaque liée au gluten .

Nous développerons tout au long de ce travail, tout d'abord commencera par une partie décrivant la maladie coeliaque . Ensuite, une deuxième partie traitera l'allergie au blé . Puis, une troisième partie abordera une problématique , et à la fin une discussions des travaux antérieurs .



*Partie I*

*Présentation de la maladie  
coeliaque*

## I.1 Définition

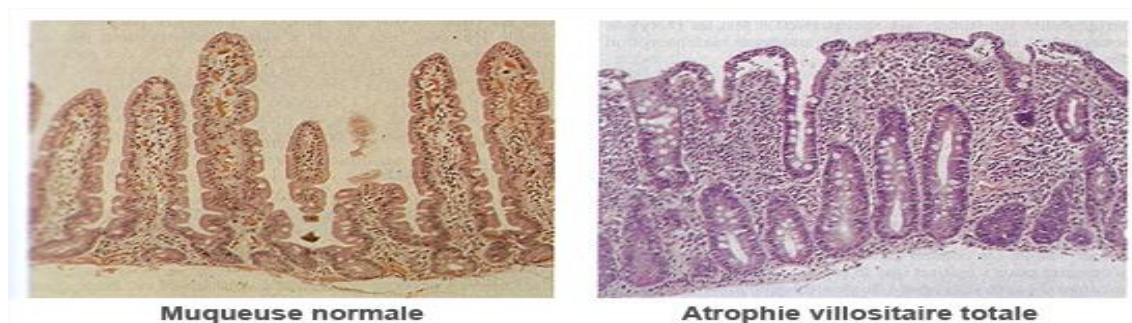
Le mot cœliaque signifie littéralement l'abdomen. Cœliaque vient du mot latin coeliacus, vient du mot grec koiliakos. Koilia en Grec signifie l'abdomen.

Aux Etats Unis, la maladie est écrite « celiac » tandis qu'en Grande-Bretagne elle est écrite « coeliac » (**Thompson, 2008**).

On trouve parfois les dénominations entéropathie de sensibilité au gluten, sprue non tropicale et cœliaquie (**Green et Cellier, 2007**).

La maladie cœliaque est définie selon la Société Européenne de Pédiatrie, Gastroentérologie, Hépatologie, et Nutrition, comme une entéropathie auto-immune secondaire à l'ingestion de gluten, chez des sujets prédisposés génétiquement (HLA-DQ2 ou DQ8) (**Husby et al., 2012**).

Elle se caractérise principalement par une atrophie de la muqueuse du grêle proximal entraînant une malabsorption et d'autres manifestations cliniques, régressive après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques : seigle et orge (**Clot et al., 2001 ; Mouterde et al., 2008**).



**Figure (1).** Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque (**Olives, 2013**)

## I.2 Histoire de la maladie cœliaque

L'évolution des traditions agricoles apporte des réponses sur l'histoire de la maladie. Les premières céréales cultivées, il y a 10 000 ans au niveau du croissant fertile, furent des espèces sauvages de froment (*Triticum dicocoides*) et d'orge (*Hordeum spontaneum*). La sélection d'espèces plus ou moins immunotoxiques pour l'homme a été engendrée depuis l'avènement de l'agriculture au néolithique (**Bouasla, 2011**).

La première description de la maladie cœliaque date de la seconde moitié du II<sup>ème</sup> siècle après Jésus-Christ, par Aretaeus de Cappadocia, dont les écrits furent traduits du grec et édités par Francis Adams en 1856.

En 1888, Samuel Gee reprend la description de la pathologie en observant plusieurs cas cliniques chez des enfants (**Gee, 1888**). Il parle de traitement diététique avec un régime pauvre en aliments à base de farine. On lui attribue traditionnellement la découverte de la maladie, c'est ainsi que la maladie cœliaque est également connue sous le nom de « maladie de Gee ».

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Frédéric Still observe que les hydrates de carbone sont bien moins tolérés que les graisses, et montre, en 1918, l'effet particulièrement néfaste du pain chez les malades cœliaques.

En 1950, le hollandais Dicke a démontré dans sa thèse que l'état des enfants cœliaques s'améliorait de façon spectaculaire grâce à l'exclusion de toutes les farines de froment, de seigle et d'avoine de leur alimentation (**Dicke et al., 1953**).

En 1954, l'histologie du duodénum chez le sujet cœliaque est décrite par Paulley (**Paulley, 1954**).

A partir de 1957, les pratiques de biopsies intestinales à l'aide de la capsule de Crosby, ont permis de mettre en évidence les altérations histologiques de la muqueuse intestinale : l'atrophie des villosités, l'hypertrophie des cryptes, l'invasion des lymphocytes intra-épithéliaux, confirmant ainsi les travaux de Aretaeus et Samuel Gee (**Sakula et Shiner, 1957**).

Le caractère toxique du gluten chez les patients cœliaques sera ensuite confirmé par Anderson (**Anderson, 1960**).

Les facteurs de prédisposition génétique HLA-D (Q2 et Q8) sont démontrés grâce aux travaux de Howell en 1986 (**Howell et al., 1986**), et décrits par Sollid en 1989 (**Sollid et al., 1989**).

Les cinq stades d'atteinte de la muqueuse sont définis par Marsh en 1992 (**Marsh, 1992**).

Le développement de l'endoscopie digestive et les études immunologiques permettront ensuite de préciser la physiopathologie de la maladie (**Mouterde et al., 2008**).

### **I.3 Épidémiologie la maladie cœliaque :**

La fréquence de la maladie cœliaque a longtemps été sous-estimée, en raison des formes silencieuses, pauci-symptomatiques ou atypiques qui sont actuellement majoritaires (**Green et Cellier, 2007**).

La prévalence, proportion de sujets atteints de la maladie cœliaque dans une population a un moment donnée, dépend des critères diagnostiques utilisés (**Lamireau et Clouzeau, 2013**).

La maladie coeliaque est fréquente dans le monde entier et affecte entre 1 individu sur 100 à 1 individu sur 300 (**Rewers, 2005**).

Les premières études épidémiologiques ont considéré la maladie coeliaque comme une maladie des populations d'ascendance caucasienne, localisées en premier lieu en Europe et en Amérique du Nord (**Marsh, 1992**).

Aujourd'hui, la MC est considérée comme la plus fréquente des Maladies inflammatoires intestinales avec une prévalence de 1% dans la population générale et augmente jusqu'à 30% chez les populations à risque (**Dube et al., 2005**) (**Van Heel et West, 2006**).

Le risque d'avoir une maladie coeliaque est beaucoup plus élevé chez les parents au premier degré (jusqu'à 10%) et un peu moins chez ceux au second degré ; il existe aussi chez les patients souffrant de diabète ou d'autres maladies autoimmunes, ainsi que dans la trisomie 21 et autres pathologies associées (**Fasano et al., 2003**).

Les deux pics de fréquence sont la petite enfance, le plus souvent entre six mois et deux ans, le gluten étant introduit dans l'alimentation habituellement à la fin de la première année et l'adulte jeune entre 20 et 40 ans. Environ deux tiers des maladies cœliaques sont découvertes dans l'enfance et un tiers à l'âge adulte (**Nion-Larmurier, 2009**).

La prévalence de la maladie coeliaque dans les populations à faible risque dans les pays en voie de développement est de 0.14-5.7 %, tandis que dans les populations à haut risque elle est de 1.2-55 % (**Barada et al., 2012**).

la plus haute dans le monde entier a été identifiée dans une population spécifique du Sahara de l'Ouest avec 5.6 % presque (10 fois ) plus élevée que dans la plupart des pays européens. Cette population a également démontré une des fréquences les plus élevée de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 ainsi qu'une consommation très élevée de gluten (**Lionetti et al., 2015**).

En Algérie, Les seules données a été effectuée dans l'Est algérien, la prévalence de la maladie cœliaque en 2003 était de 1,4 % à Guelma, 1,7 % à Mila et 0,88 % à Khanchela. La prévalence moyenne calculée sur les trois villes est au moins 1,33 % (**Benatallah, 2009**).

Dans la commune de Constantine, une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque de 0,11 % en 1996 à 0,97 % en 2008 a été notée (**Bouasla, 2009**).

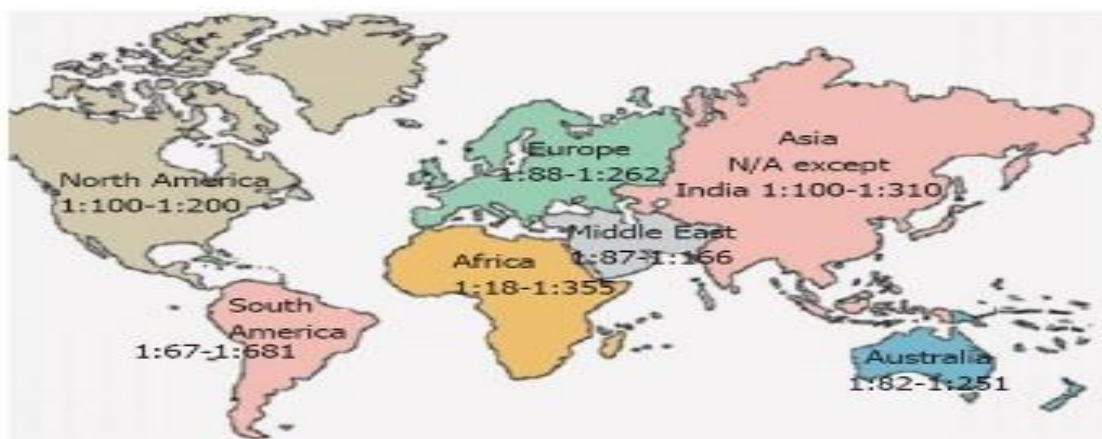
A Oran, la prévalence de la maladie cœliaque symptomatique en 2007 pour des enfants de moins de 15 ans était de 1,09 % (**Boudraa et al., 2008**).

L'incidence, le nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2-3 à 9, voire 13, nouveaux cas pour 100000 habitants et par an (**Lohi et al., 2007**).

Dans les pays maghrébins, une incidence de 1,2 % naissances résidentes en Tunisie à comparer à 1,3 % chez les maghrébins de souche résidant en région Midi-Pyrénées (France) (**Boudraa et Touhami, 1997**).

Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement davantage de reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques.

Des différences de prévalence de gènes de prédisposition et des modalités de la diversification alimentaire (introduction plus précoce ou plus tardive du gluten) pourraient également expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la maladie (**Rewers et al., 2005**).



**Figure (2) : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde (Gujral, 2012).**

#### **I.4 formes de la maladie cœliaque**

La maladie cœliaque est très hétérogène, au moins en partie en fonction de l'âge du patient, de la durée et de l'étendue de la maladie et de la présence de comorbidités extra-intestinales.

Bien que la maladie cœliaque ait été initialement considérée comme un trouble pédiatrique, le diagnostic est de plus en plus posé chez l'adulte (**Lionetti et Catassi, 2011**).

Différents sous-types de maladie cœliaque ont été décrits (**Ludvigsson et al., 2013**).

##### **I.4.1 Forme classique ou typique**

Elle se caractérise par des symptômes cliniques courants liés à une absorption intestinale anormale. Se produit généralement entre 6 et 18 mois, après l'introduction d'aliments de sevrage contenant des prolamines (**Tully, 2008**).

L'histologie montre une atrophie villositaire et une hyperplasie des cryptes.

##### **I.4.2 forme atypique ou pauci-symptomatiques**

Les formes atypiques sont les formes les plus fréquentes, faites de symptômes extradigestifs ou digestifs mais non spécifiques (**Rampertab et al., 2006**).

Habituellement, des formes atypiques sont rencontrées chez les enfants plus âgés et les adultes et les caractéristiques communes d'absorption anormale sont absentes.

##### **I.4.3 forme silencieuse ou asymptomatique**

La forme silencieuse est caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sérum, et par l'existence de lésions histologiques intestinales typiques, chez des sujets HLA DQ2 ou DQ8 positifs mais asymptomatiques (**Hoffenberg et al., 2004**) et des patients présentant des troubles auto-immuns associés.

##### **I.4.4 forme latente**

Le modèle de l'iceberg (**Fig 3**) illustre qu'un stade de maladie latente, ne s'exprimant pas sur le plan clinique, précède celui de maladie active (**West et al., 2007**). Pendant cette phase de latence, la biopsie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire, mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale et les auto-anticorps spécifiques sont présents.

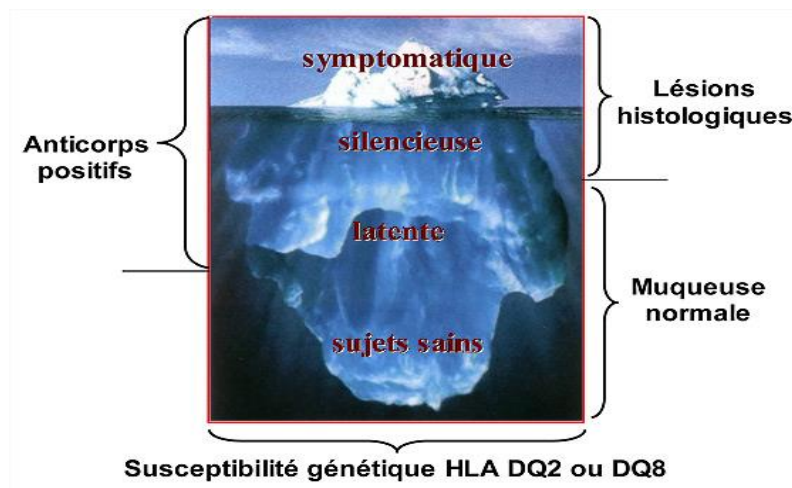
Chez ces sujets, des symptômes peuvent apparaître progressivement accompagnés de lésions intestinales, signant le passage à la forme active de la maladie. Cette forme active de la maladie

est caractérisée par la présence de symptômes intestinaux ou extra-digestifs, d'une atrophie villositaire avec hyperplasie des cryptes et d'auto-anticorps circulants.

#### I.4.5 forme réfractaire

Elle se définit par la présence de symptômes de malabsorption et d'atrophie villositaire qui persistent 1 an après un régime strict sans gluten. Plusieurs patients réfractaires (environ 5% -30%) ne répondent jamais à un régime sans gluten (**Ho-Yen, 2009**), d'autres ont initialement répondu mais présentent une récurrence des symptômes et des lésions intestinales.

Deux sous-types différents de maladie cœliaque réfractaire ont été reconnus : «Type 1», montrant un nombre normal de lymphocytes intraépithéliaux et «type 2» présentant des lymphocytes intraépithéliaux aberrants (**Freeman et al., 2011**).



**Figure (3) :** Modèle de l'iceberg proposé pour la maladie cœliaque d'après (**Ferguson et al., 1993**)

#### I.5 Manifestations cliniques de la maladie cœliaque

Le dépistage de la maladie cœliaque est indiqué dans les cas suivants (**Rashid et Lee, 2016**)

- Douleurs abdominales ou ballonnements ;
- Distension abdominale ;
- Maladie hépatique auto-immune ;
- Thyroïdite auto-immune ;

- Diarrhée chronique ;
- Fatigue chronique ;
- Défauts de l'émail des dents ;
- Dermatite herpétiforme ;
- Trisomie 21 ;
- Parents au premier degré atteints de la maladie coeliaque ;
- Hausse idiopathique des transaminases ;
- Anémie ferriprive ;
- Syndrome du côlon irritable ;
- Ostéopénie ou ostéoporose ;

Les autres signes cliniques chez les enfants sont les suivants selon **(Rashid et Lee, 2016)**

- Anorexie ;
- Constipation chronique ;
- Retard de puberté ;
- Retard de croissance ;
- Irritabilité ;
- Vomissements récurrents ;
- Petite taille.

### **I.6 Physiopathologie**

La maladie coeliaque est une pathologie multifactorielle. Elle résulte de l'interaction entre le gluten et des facteurs environnementaux , génétiques et immunitaire **(Green et Cellier, 2007)**.



### I.6.1 Rôle du gluten

L'agent exogène est le gluten, composant protéique des farines de blé, de seigle, d'orge et d'avoine.

Les produits toxiques au cours de la MC sont les fractions prolamines de gluten : gliadines (blé), sécalines (seigle), hordéines (orge) (avoine) (Crowe, 2008).

Parmi les protéines du gluten, on trouve la gliadine et la gluténine qui sont des prolamines, c'est-à-dire qu'elles sont caractérisées par des séquences répétées riches en glutamine et en proline. Et du fait de leur richesse en proline, les protéines composant le gluten, et notamment la gliadine, sont difficilement dégradées par les enzymes gastro- duodéno- pancréatiques (dépourvues d'activité endoprolpeptidase efficace), persistant dans la lumière intestinale .

la gliadine est constituée de protéines monomériques, fractionnées en 4 sous-groupes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\omega$ ). La fraction  $\alpha$ -2-gliadine de la gliadine est très efficacement présentée aux LT CD4+, alors que la région N-terminale des  $\alpha$   $\beta$ -gliadines semble exercer des effets toxiques sur l'épithélium des patients par des mécanismes mal compris (Clément et al., 2015).

D'autres céréales ont des équivalents à la gliadine du blé : la sécaline pour le seigle, l'hordéine pour l'orge, l'avenine pour l'avoine. Ces protéines induisent les mêmes effets, néfastes que la gliadine chez les patients cœliaques.



Figure (4) : Composition des protéines du blé (Di Sabatino et al., 2012).

### **I.6.2 facteur environnementaux**

Des facteurs environnementaux rentrent en jeu dans le développement de la maladie cœliaque.

Les infections intestinales, notamment à adénovirus et à rotavirus altèreraient la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, entraîneraient une augmentation de la perméabilité tissulaire, une augmentation de l'expression d'HLA DQ et une augmentation de la concentration de transglutaminase tissulaire, favorisant ainsi le développement de la maladie (**Lamireau et Clouzeau, 2013**).

Les facteurs immuno-modulateurs du lait maternel, la quantité et l'âge d'introduction du gluten joueraient également un rôle (**Lamireau et Clouzeau, 2013**).

Les conseils actuels sont d'introduire le gluten en faibles quantités pendant une « fenêtre de tolérance » entre 4 et 6 mois tout en poursuivant l'allaitement maternel.

Un autre facteur environnemental en cours d'étude dans de multiples domaines est le microbiote (variété importante de micro-organismes commensaux de l'intestin humain, complexes et dynamiques). Son rôle dans les maladies à médiation immunitaire gastrointestinales comme la maladie cœliaque ou d'autres maladies inflammatoires chroniques intestinales est en voie d'exploration (**Marasco, 2016**).

### **I.6.3 Facteurs génétiques**

La maladie cœliaque survient chez des patients génétiquement prédisposés exprimant une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 ou DQ8 . Ces molécules sont exprimées sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) principalement les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B. Etre porteur de ce système HLA particulier est une condition nécessaire mais non suffisante pour développer une maladie cœliaque.

En effet tous les porteurs des molécules HLA DQ2 ou DQ8 ne développeront pas la maladie cœliaque. Cette susceptibilité génétique n'explique donc pas à elle seule la maladie, puisque cette molécule est aussi présente chez 20 à 30 % des sujets sains et que les jumeaux monozygotes ne sont concordants pour la MC que dans 70 % des cas (**Malamut et Cellier, 2010**).

On a également démontré que de multiples autres gènes étaient impliqués, notamment des gènes associés à la production de protéines intervenant dans le contrôle de la perméabilité intestinale, la gliadine pénétrerait au niveau du chorion, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients cœliaques, et des gènes associés ou non au développement du diabète de type 1 (**Nion-Larmurier et Cosnes, 2009**).

Les raisons pour lesquelles seulement un très faible pourcentage des sujets HLA DQ2 ou DQ8 développent la maladie sont d'une part génétiques et d'autre part, environnementales.

#### **I.6.4 facteur immunitaire :**

La réponse immunitaire est composée de deux voies : une liée aux lymphocytes T immunité acquise et l'autre liée à l'interleukine 15 (IL-15) mettant en jeu l'immunité innée.

##### **I.6.4.1 Mécanisme physiopathologique :**

Les phénomènes responsables des lésions intestinales sont principalement dus à la rencontre entre un antigène alimentaire, le gluten et les prolamines apparentées, et un individu génétiquement prédisposé.

Les séquences toxiques des prolamines (gliadine, sécaline et hordéine) ont plusieurs caractéristiques uniques qui contribuent à leurs propriétés immunogènes.

Elles sont extrêmement riches en acides aminés proline et glutamine (**Mouterde et al., 2008**).

Ces deux acides aminés sont à la base des deux étapes majeurs dans la cascade inflammatoire de la maladie cœliaque :

- 1) ils confèrent une résistance à la dégradation enzymatique, car l'intestin humain n'a pas une prolyl-endopeptidase qui peut aisément couper les peptides du gluten riches en prolines.
- 2) les peptides du gluten riches en glutamine sont un substrat idéal pour la désamination par la transglutaminase tissulaire (**Lerner, 2010**).

Après l'ingestion du gluten, il est dégradé en plusieurs segments. Les peptides de gluten résistants aux enzymes digestives traversent la barrière épithéliale, les antigènes se retrouvent au niveau de la lamina propria, couche de tissu conjonctif située juste sous l'épithélium de la

paroi intestinale. Les peptides vont y être métabolisés par une enzyme, la transglutaminase tissulaire de type 2 (TGt2), Celle-ci est une enzyme ubiquitaire libérée par les macrophages et les entérocytes, qui désamide les acides aminés glutamine en acide glutamique, résultant en l'augmentation de l'affinité des antigènes pour les molécules HLA-DQ.

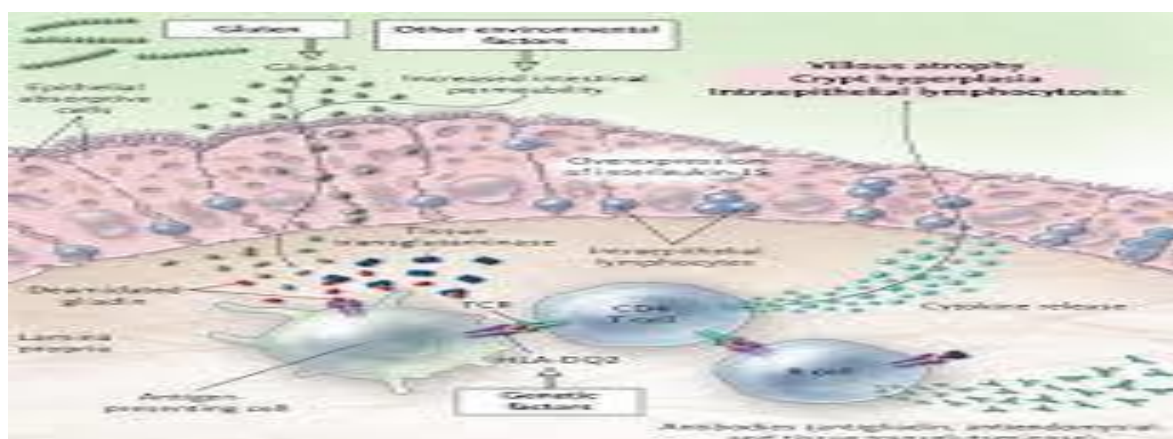
Les cellules présentatrices des antigènes (cellules dendritiques, monocytes et macrophages) portant ces molécules HLA conjuguées aux antigènes vont les présenter aux lymphocytes T CD4 (LTCD4) spécifiques de ces séquences antigéniques, qui vont en réponse sécréter des médiateurs proinflammatoires : l'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), l'IL-21 et le TNF $\alpha$ .

Il y a également activation des lymphocytes B, générant une réponse humorale avec la sécrétion d'anticorps dirigés contre les 22 gliadines, les transglutaminases et l'endomysium. L'endomysium est un tissu conjonctif entourant le muscle lisse, les cibles des anticorps anti-endomysium sont en réalité les transglutaminase tissulaires de l'endomysium (**Godat et al., 2013**).

Les IL-15 sont également produites par les macrophages de la lamina propria après qu'ils aient été stimulés par des cytokines comme l'IFN $\gamma$  et l'IL-21. C'est un mécanisme de l'immunité adaptative.

L'augmentation de la concentration en IL-15 active la multiplication des lymphocytes intra-épithéliaux, notamment les Natural Killer T (NKT) et leur activation. Ils vont alors reconnaître les entérocytes et les éliminer via des perforines, dont la sécrétion est stimulée par l'IL-15. Cette dernière exerce également un effet anti-apoptotique sur les NKT (**Godat et al., 2013**).

L'aboutissement de cette cascade impliquant réponses immunitaires innées et adaptatives est la destruction progressive des entérocytes et donc des villosités intestinales qui s'atrophient et la persistance d'un état inflammatoire de l'intestin grêle. De plus en plus de lymphocytes vont s'infiltrer dans l'épithélium et les cryptes, glandes exocrines sécrétant des enzymes vont s'hypertrophier (**Godat et al., 2013**).



**Figure (5) :** Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie coeliaque (Tkoub, 2008)

### I.7 Maladie associées

La MC est souvent accompagnée d'autres pathologies, pour des raisons le plus souvent inconnues. Il s'agit de maladies auto-immunes ou en rapport avec des troubles de l'immunité ou des anomalies génétiques. Lors du diagnostic de l'une de ces pathologies, il est recommandé de pratiquer une biopsie duodénale. Les principales comorbidités sont les suivantes :

**Tableau (1) :** Maladies associées à la maladie coeliaque (Malamut et Cellier, 2013).

<b>Maladies auto-immunes et dysimmunitaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dermatite herpétiforme</li> <li>-Diabète de type 1,</li> <li>-thyroïdite auto immune,</li> <li>-maladie d'Addison Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques</li> <li>-Anémie hémolytique et purpuras thrombopéniques auto-immuns</li> <li>-Vascularite systémique et cutanée, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren</li> <li>-Cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante</li> <li>-Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique</li> <li>-Déficit en IgA</li> <li>-Néphropathie à IgA</li> </ul>
<b>Maladies immuno-allergiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Atopie et asthme ;</li> <li>-maladie du poumon de fermier,</li> <li>-maladie des éleveurs d'oiseaux</li> </ul>
<b>Syndromes malformatifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trisomie 21</li> <li>- Syndrome de Turner</li> </ul>

## **I.8 complications de la maladie coeliaque**

Les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses et diverses : nutritionnelles, hématologiques, cardiovasculaires, neurologiques, et hépatiques.

### **I.8.1 Complications directes ou reliées**

Ces complications regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie.

#### **I.8.1.1 complications nutritionnelles**

**1 /dénutrition** : est la complication historique de la MC que l'on ne voit plus guère aujourd'hui dans les pays occidentaux. Une telle présentation chez l'adulte doit faire rechercher une affection maligne et une sprue réfractaire mais peut être l'aboutissement d'une prise en charge trop tardive. La nutrition entérale par sonde n'est habituellement pas nécessaire, à condition de suivre la reprise pondérale sous RSG et de compléter en vitamines et minéraux (**Cosnes et Nion-Larmurier, 2011**)

**2/ retard de croissance et la petite taille** : est une manifestation fréquente, parfois révélatrice, parfois isolée de la MC chez l'enfant.

La croissance se normalise rapidement après l'instauration du RSG, et les cœliaques ayant suivi le RSG pendant l'enfance ont une taille adulte normale (**Cacciari et al., 1991**).

Les cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte, surtout les hommes, chez lesquels l'interrogatoire relève des symptômes digestifs dans l'enfance ont en revanche une taille très diminuée (près de 10 cm) par rapport à une population contrôle (**Cosnes et al., 2002**).

**3/carences en vitamines** : Une carence en vitamine K, responsable d'un allongement du taux de prothrombine et de problèmes de coagulation, est observée chez 20% des cœliaques (**Cavallaro et al., 2004**), et des observations d'accidents hémorragiques majeurs ont été rapportées.

Les différentes carences en vitamines liposolubles et en minéraux (zinc, cuivre) s'intègrent habituellement dans un tableau de malabsorption sévère avec dénutrition. Un point particulier est le risque de carence en vitamines B.

#### **I.8.1.2 complications hématologiques**

##### **1 /anémie et autres manifestations hématologiques**

La moitié et les trois-quarts, respectivement, des cœliaques ont cette carence en vitamine B12 et en folates pouvant entraîner une anémie et d'autres troubles hématologiques. Par ailleurs, la

MC expose à la carence martiale, par le biais d'un déficit d'absorption de fer, cela peut entraîner à long terme une fatigue et une anémie (**Bousquet, 2015**).

### **I.8.1.3 complications osseuses**

**1/ L'ostéoporose** : définie par la diminution de la densité minérale osseuse, est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non-cœliaques (**Meyer et al., 2001**).

Les personnes cœliaques, compris les enfants, peuvent présenter un risque accru de fracture de la hanche et de fracture de tout type (**Ludvigsson et al., 2007**).

Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie (**scott, 2000**).

L'ostéoporose peut être observée chez un patient asymptomatique. Une fois dépistée, l'ostéoporose doit être traitée.

**2/ Le rachitisme et l'ostéomalacie** : sont des complications classiques de la carence profonde et prolongée en vitamine D, encore observées aujourd'hui dans des contextes particuliers.

### **I.8.2 Complications indirectes**

**1/ Des troubles de la fécondité** : Les patientes cœliaques non traitées ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire.

Les données cliniques et épidémiologiques montrent que les cœliaques sous régime normal ont un risque augmenté de fausses couches spontanées, de diminution de la fertilité, et de petit poids de naissance (**Eliakim et Sherer, 2001**).

**2/Accidents cardiovasculaires** : Les cœliaques ont un risque d'accident cardiovasculaire double par rapport à la population générale. Cela est observé alors même qu'il existe fréquemment une hypocholestérolémie et que le pourcentage de fumeurs est inférieur à celui de la population générale (**Saibeni et al., 2005**).

La cholestérolémie est souvent abaissée, mais surtout sur la fraction HDL.

Une hyperhomocystéinémie est trouvée plus fréquemment (20 % à 5 % dans la population générale) et pourrait en partie expliquer ce risque augmenté.

Le risque de thrombose veineuse est aussi augmenté. L'effet du RSG sur la prévalence des accidents cardiovasculaires est mal connu.

Toutefois, le régime normalise l'homocystéinémie et entraîne une amélioration de la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée (**Saibeni et al., 2005**).

**3/Maladies auto-immunes :** 15 à 25% des cœliaques, soit 5 à 10 fois plus que la population générale, ont ou développeront une autre maladie auto-immune essentiellement : diabète insulino-dépendant et thyroïdite, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connectivites, cirrhose biliaire primitive....

Inversement, la MC peut être diagnostiquée par dépistage dans une population de diabétiques insulino-dépendants ou de patients atteints de thyroïdite (**Sjoberg et al., 2000**).

L'exposition au gluten chez des cœliaques non diagnostiqués et génétiquement prédisposé pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité (**Ventura, 1999**).

Le RSG semble avoir un effet protecteur : le risque de développer une maladie auto-immune est multiplié par deux chez les patients qui ne suivent pas le RSG (**Cosnes et al., 2008**).

## **I.9 Diagnostic de la maladie coeliaque**

Le diagnostic de maladie cœliaque repose sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques (sérologique) et histologiques (**HAS, 2008**).

Des perturbations biologiques orientent généralement, mais pas toujours, vers un syndrome de malabsorption.

### **I.9.1 La recherche des signes cliniques**

Suspecter une maladie cœliaque doit conduire en premier lieu à rechercher des symptômes cliniques ou biologiques évocateurs, la prédominance de formes atypiques l'interrogatoire et l'examen médical minutieux sont indispensables.



## **I.9.2 Test sérologique**

Les tests sérologiques spécifiques pour la maladie coeliaque, déjà utilisés depuis 20 ans, sont importants à deux égards : pour identifier les patients chez qui il est approprié d'effectuer des biopsies et pour confirmer le diagnostic chez les patients présentant une entéropathie (**Weile et al., 2000 ; Roston et al., 2005**).

Il a été démontré à plusieurs reprises dans de nombreuses études qu'un nombre de marqueurs sérologiques sont hautement sensibles et spécifiques pour une maladie coeliaque non traitée.

Sur la base des antigènes cibles les tests sérologiques pour la maladie coeliaque peuvent être divisés en deux groupes (**Roston et al., 2005 ; Leffler et Scuppan, 2010**):

- Auto anticorps:

- Anticorps anti-endomysium (EMA) et anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG).

- Anticorps anti-gliadine :

- Les anticorps anti-gliadine conventionnels (AGAs) qui sont considérés de nos jours comme obsolètes pour diagnostiquer la maladie.

- Anticorps contre les peptides désaminés de la gliadine (DGPs) .

Tous ces anticorps se basent sur la présence d'immunoglobulines A (IgA) ou d'immunoglobulines G (IgG). Les tests basés sur la présence d'anticorps de type IgG sont utiles afin de détecter la maladie coeliaque chez certains patients déficients en IgA.

### **I.9.2.1 IgA anti-transglutaminase tissulaire (IgA anti-tTG)**

Les anticorps anti-tTG sont hautement sensibles et hautement spécifiques pour le diagnostic de la maladie coeliaque. Les dosages immunoenzymatiques (ELISA) pour les anticorps IgA anti-tTG sont maintenant largement disponibles et sont plus à effectuer (**Roston et al., 2005**) (**Leffler et Scuppan, 2010**).

Un test rapide a récemment été mis au point pour la détection d'anticorps anti-tTG dirigés contre les antigènes tTG contenus dans les globules rouges et libérés par hémolyse. Ce test ne nécessite que quelques minutes et peut se faire lors d'une consultation unique (**Raivio, 2006**). Cette méthode pourrait faciliter la prise de décisions rapides et sa précision paraît très similaire à celle d'un test tTG conventionnel (**Raivio, 2007**).

Ce test rapide peut cependant montrer des résultats faussement positifs et faussement négatifs et ne devrait ainsi pas remplacer un diagnostic par sérologie ou par histologie.

### **I.9.2.2 Anticorps IgA anti-endomysium (IgA anti-EMA)**

Les anticorps IgA anti-endomysium se lient à l'endomysium (le tissu conjonctif se trouvant autour du muscle lisse) produisant un aspect très typique qui peut être visualisé par une immunofluorescence indirecte (**Julio et al., 2012**).

Le substrat utilisé est difficile à obtenir car il provient du tissu endomysial de l'œsophage de singe ou du tissu ombilical humain. De même, la technique est longue et plutôt laborieuse.

Les résultats sont qualitatifs ou semi quantitatifs, et dépendent de l'expérience de l'opérateur (**Nachman et al., 2010**).

La cible des anticorps a été identifiée comme étant la transglutaminase tissulaire (transglutaminase 2). Le test pour les anticorps IgA anti-endomysium est modérément sensible (environ 85%) et représente le test avec la plus haute spécificité de tous les tests pour la maladie coeliaque (avec une spécificité de près de 100% si pratiqué par un opérateur expérimenté) pour le dépistage d'une maladie coeliaque non traitée (active) (**Giersiepen et al., 2012**) (**Rostom et al., 2005**).

Le résultat du test est tout simplement positif ou négatif puisque même des titres bas d'anticorps sériques IgA anti-endomysium sont spécifiques de MC (**Abadie et al., 2011**).

### **I.9.2.3 Anticorps IgA et IgG anti-peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG anti DPGs)**

Un test ELISA basé sur la détection d'une combinaison de peptides déaminés de la gliadine développés par synthèse (DGP) a été introduit il y a quelques années et la recherche clinique a montré que ce test a un très haut niveau de fiabilité diagnostique chez les patients à haut risque et à bas risque très comparable à ceux des tests sur les auto anticorps (**Sugai et al., 2006**) (**Sugai et al., 2010**).

Des études ont démontré qu'en général la détection de la classe IgG est hautement sensible et hautement spécifique pour une suspicion de maladie coeliaque ainsi que pour la détection de la maladie dans les cas anti-TtG séronégatifs et chez les patients avec une déficience sélective

en IgA. Plus récemment, les deux tests anti-DGP ont été associés dans un seul test pour IgA et IgG anti-tTG (**Sugai et al., 2006**).

Les premiers résultats démontrent un niveau de sensibilité élevé mais, comme prévu, un niveau de spécificité bas. Il est cependant possible que ceux-ci puissent être améliorés par une association avec d'autres tests.

#### **I.9.2.4 Anticorps IgA et IgG anti-gliadine (tests IgA anti-AGA et IgG anti-AGA)**

La gliadine purifiée est facilement disponible et est utilisée comme antigène dans les tests ELISA pour la détection des anticorps antigliadine sériques. Les taux d'anticorps antigliadine sont fréquemment élevés dans les maladies coeliaques non traitées et les tests antigliadine ont été utilisés pendant quelques années comme aide au diagnostic.

Ces tests démontrent une sensibilité et une spécificité modérées, les tests IgA étant supérieurs aux tests IgG, mais leur valeur prédictive positive est cependant relativement faible en général (**Roston et al., 2005**) (**Leffler et Scuppan, 2010**).

Les tests anti AGA ne sont plus recommandés de routine pour le diagnostic d'une maladie coeliaque à cause de leur sensibilité et de leur spécificité moindre. Ils sont cependant les seuls biomarqueurs qui sont actuellement à disposition chez les patients avec une sensibilité au gluten non coeliaque (**Sapone et al., 2012**).

#### **I.9.2.5 Rôle de l'évaluation HLA-DQ2 et HLA-DQ8**

L'allèle HLA-DQ2 est identifié chez 90 à 95 % des patients atteints de la maladie coeliaque et HLA-DQ8 est identifié chez la plupart des autres patients (**Johnson et al., 2004**).

Parce que ces allèles se produisent dans 30 à 40 % de la population générale (avec HLA-DQ2 plus commun que HLA-DQ8), l'absence de ces allèles est importante pour sa valeur prédictive négative élevée (**Kaukinen et al., 2002**).

Ainsi, la présence ou l'absence de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 est importante pour déterminer quels membres de la famille doivent être dépistés par des tests sérologiques et est utile pour exclure la maladie chez les patients déjà sous régime sans gluten ou chez les patients chez qui le diagnostic n'est pas clair.

### **I.9.3 Biopsie intestinale et histologie**

Les anomalies villositaires à la biopsie intestinale conjointement avec un test sérologique positif représentent les critères diagnostiques de référence (gold standard) pour le diagnostic de la maladie coeliaque. Une classification modifiée selon Marsh est maintenant couramment utilisée

pour évaluer la sévérité de l'atrophie villositaire dans la pratique clinique (**Ludvigsson et al., 2014 ; Marsh, 2015 ; Oberhuber et al., 1999**).

Les lésions histologiques sont considérées comme caractéristiques mais non pathognomoniques pour la maladie coeliaque, car des lésions similaires se rencontrent dans plusieurs autres affections, y compris la sprue tropicale, l'infection parasitaire, l'immunodéficience variable commune, l'entéropathie due au VIH (virus du SIDA) ainsi que l'entéropathie induite par une allergie alimentaire (par exemple au lait de vache).

La maladie coeliaque affecte de manière prédominante la muqueuse de l'intestin grêle proximal, avec une diminution de la sévérité des lésions en allant vers l'intestin grêle distal; cependant dans les cas sévères les lésions peuvent s'étendre aux régions plus distales (**Marsh, 1992**).

Occasionnellement les lésions du duodénum et celles du jéjunum supérieur peuvent être irrégulières et ainsi rester inaperçues en cas de prélèvement d'un nombre insuffisant de biopsies. Il est impératif d'effectuer quatre à six biopsies (**Ludvigsson et al., 2013**) dans la deuxième partie du duodénum et dans le bulbe duodéal.

La pathologie peut se limiter au bulbe duodéal chez les patients avec une maladie coeliaque ultracourte ce qui souligne l'importance de la prise de biopsies dans cette région (**Mooney et al., 2016**).

Il faut effectuer les biopsies quand le patient consomme un régime alimentaire avec gluten (au moins 3 g de gluten par jour pendant 2 semaines) (**Leffler et al., 2013**).

Un deuxième prélèvement peut être justifié en présence d'un diagnostic histologique négatif chez certains patients avec des auto anticorps positifs (par exemple en présence d'anticorps à haut titre antiTG, anti-DGP et/ou anticorps endomysiaux).

Les biopsies effectuées dans le duodénum proximal en dessus de la papille de Vater peuvent montrer des artefacts (par exemple, un étirement des villosités) produits par les glandes de Brunner sous-muqueuses et qui peuvent être interprétés à tort comme une muqueuse plate.

En microscopie optique, les observations histologiques les plus caractéristiques (**Marsh, 1992**) chez les patients avec un régime contenant du gluten sont:

- Densité accrue des lymphocytes intra-épithéliaux (> 25/100 cellules épithéliales)
- Hyperplasie des cryptes avec un rapport villosité/crypte diminué
- Villosités aplaties ou atrophiques
- Infiltration de la lamina propria par des cellules mononucléaires
- Modifications de l'épithélium comprenant des anomalies structurales des cellules épithéliales

Une série d'études bien-conçues par Marsh (**Marsh, 1992**) a permis d'interpréter la grande variété des atteintes de la muqueuse induites par le gluten, les modifications histologiques de la maladie coeliaque étant catégorisées sur une échelle allant d'une muqueuse normale à une atrophie villositaire subtotale ou totale.

La classification de Marsh modifiée est utilisée largement dans la pratique clinique (**Oberhuber et al., 1999 ; Rostami et al., 1999**).

Une autre classification plus simple a été proposée afin de minimiser les variations entre observateurs (**Corazza et Villanacci, 2005**).

**Tableau 2** : Classification de Marsh modifiée des lésions de l'intestin grêle induites par le gluten (Oberhuber , 1999 ; Rostami at al., 1999).

<b>Stade 0</b>	Muqueuse pré-infiltrée; jusqu'à 30% des patients avec une dermatite herpétiforme (DH) ou avec une ataxie liée au gluten ont des biopsies de l'intestin grêle apparemment normales
<b>Stade 1</b>	Augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux à plus de 25 pour 100 entérocytes avec un rapport villosités/cryptes normal
<b>Stade 2</b>	Hyperplasie des cryptes. En plus de l'augmentation des lymphocytes intraépithéliaux, la profondeur des cryptes est augmentée sans diminution de la hauteur des villosités
<b>Stade 3</b>	Atrophie villositaire. Il s'agit de la lésion classique de la maladie coeliaque. Elle s'observe chez 40% des patients avec une dermatite herpétiforme. En dépit de changements prononcés de la muqueuse, de nombreux individus sont asymptomatiques et sont donc classés comme ayant une maladie coeliaque subclinique ou silencieuse.  Cette lésion est caractéristique, mais pas pathognomonique de la maladie coeliaque et se rencontre également dans le cas de lambliaose sévère, d'allergie alimentaire chez l'enfant ou de syndrome post-entérique, de réaction du greffon contre l'hôte, d'ischémie chronique de l'intestin grêle, de sprue tropicale, de déficits en immunoglobulines et autres maladies immunes et de rejet de greffons

## **I.10 Traitement de la maladie coeliaque :**

### **I.10.1 Régime sans gluten :**

La réalisation d'un régime strict sans gluten reste la pierre angulaire du traitement de la MC. Ce régime consiste en l'éviction complète des produits à base de blé, d'orge et de seigle.

Aucuns aliments ou médicaments contenant du gluten de blé, de seigle ou de l'orge ainsi que leurs dérivés ne doivent être ingérés, même en petites quantités.

L'avoine n'est pas toxique chez plus de 95% des patients avec une maladie coeliaque, mais il existe un petit sous-groupe (< 5%) pour lequel l'avoine n'est pas sans danger (**Pulido et al., 2009 ; Akobeng et Thomas, 2008**).

En outre, il y a une réticence dans quelques pays, à conseiller une utilisation libérale d'avoine à cause de la difficulté à garantir que l'avoine commercialement disponible est libre de contamination avec d'autres grains. Le riz et le maïs peuvent faire partie d'un régime sans gluten.

Chez les patients avec maladie coeliaque, l'abstention totale de consommation de gluten amène une rémission symptomatique, sérologique et histologique chez la plupart d'entre eux (**Marsh, 1992 ; Kurppa et al., 2011**).

Chez les enfants, la croissance et le développement se normalisent sous régime sans gluten et chez les adultes bon nombre de complications peuvent être évitées (**Collin , 2005 ; Hoffenberg, 2005**).

Environ 70% des patients décrivent une amélioration de leur symptômes dans les deux semaines qui suivent l'instauration d'un régime sans gluten (**Nachman et al., 2010**).

Les taux d'anticorps peuvent diminuer rapidement après l'instauration d'un régime sans gluten strict. Par contre, il n'est pas toujours possible d'obtenir une résolution totale des lésions histologiques ou celle-ci peut nécessiter des années (**Sugai et al., 2010**).

La plupart des patients ont une réponse clinique rapide à un régime sans gluten, bien que le taux de réponse puisse varier.

Les patients qui sont sévèrement malades peuvent nécessiter une hospitalisation, l'administration de liquides et d'électrolytes par voie intraveineuse, une alimentation parentérale et occasionnellement des stéroïdes.

Les patients chez qui une hospitalisation est nécessaire sont décrits comme étant en « celiac crisis » (**Ludvigsson et al., 2012**). Les patients doivent être encouragés à consommer des aliments naturellement riches en fer et en folate, surtout si on a observé qu'ils souffrent de déficience en fer et en folate.

Les patients doivent aussi consulter une diététicienne ou nutritionniste compétente dans le domaine régime sans gluten. Comme toutes les diététiciennes ou nutritionnistes ne sont pas compétentes dans ce domaine complexe, il existe des groupes nationaux ou locaux qui peuvent conseiller sur ce sujet et fournir une information appropriée.

Céréales, amidons et farines non autorisés dans un régime sans gluten (**Ciacci et al., 2015 ; Niewinski, 2008**)

- Orge
- Son
- Boulgour
- Couscous
- Farine de blé dur
- Petite épeautre (*Triticum monococcum*), Blé blanchi (*Triticum dicoccum*)
- Farro
- Gluten, farine de gluten
- Farine de blé entier
- Kamut (blé Khorasan)
- Malt, extrait de malt, aromate à base de malt, sirop de malt
- Avoine, son d'avoine, sirop d'avoine sans indication qu'exempte de gluten
- Seigle
- Semoule (blé dur)
- Epeautre (*Triticum spelta*)
- Triticale



- Germes de blé, amidon de froment, farine de son
- Tout aliment contenant du blé, de l'orge ou du seigle

### **Céréales, farines et amidons autorisés dans un régime sans gluten**

- Amarante
- Farine d'haricots
- Sarrasin
- Maïs
- Graines
- Millet
- Farine Montana (farine créée à partir d'herbe de riz moulue indienne), Farine de noix
- Avoine (pur, exempt de gluten)
- Fécule et amidon de pomme de terre
- Quinoa
- Riz de toutes sortes (riz complet, blanc, doux, sauvage, jasmin, basmati, riz gluant, riz poli, son de riz)
- Farine de sorgho
- Farine de soja
- Tapioca

Ces céréales, amidons et farines sont admis dans un régime sans gluten, mais il existe cependant des craintes concernant la possibilité d'une contamination par le blé et l'orge. Il est donc indispensable d'analyser ces amidons et ces farines en ce qui concerne leur contenu en gluten avant d'autoriser leur utilisation libérale chez les patients avec une maladie coeliaque. Certains pays publient régulièrement sur internet des mises à jour de listes de produits sans gluten. Les aliments qui y sont répertoriés ont été analysés quant à leur teneur en gluten selon (**National Ministry of Health (2011) ; Pinto-Sanchez et al., 2015**).

### **Autres aliments admis dans un régime sans gluten de base**

- Produits laitiers
- Viande fraîche de toutes sortes ainsi que conserves de viande sans gluten
- Fruits de mer , Oeufs
- Légumineuses: lentilles, pois chiches (haricots garbanzo), pois, haricots, noix, graines en emballage, mais pas en vrac (non emballé)
- Fruits (frais, surgelés, conserves) et jus de fruits purs
- Légumes (frais, surgelés, conserves) et jus de légumes purs
- Huiles végétales liquides

*Partie II*  
*Allergie au blé*

## II Allergie au blé

### II.1 Le Blé

Le blé est une céréale importante dans notre consommation et il peut être responsable de diverses maladies allergiques respiratoires, de contact ou alimentaires. Le grain de blé contient une grande variété de protéines avec des structures et des fonctions bien particulières. A partir de ce chapitre, nous vous présentons les différentes protéines du grain de blé et une synthèse des travaux concernant l'allergie au blé.

#### II.1.1 Source de grain du blé

Le blé est appartenant à la famille des Poacées (Graminées) du genre *Triticum* qui produit un grain à partir duquel on prépare la farine qui servira à la fabrication du pain et des pâtes alimentaires. Les céréales sont des mélanges de peptides et de saccharides contenant 10 à 13 % de composants protéiques variés, allergisants ou potentiellement toxiques (**kushimoto et al., 1985**).

On distingue différentes espèces de blé, en particulier : le blé tendre ou froment, l'épeautre, l'en grain ou petit épeautre, le blé dur, et le blé khorasan.

#### II.1.2 Classification des protéines de blé

Une des classifications des protéines de blé est basée sur leur solubilité : les albumines solubles dans l'eau, les globulines solubles dans les solutions salines, les gliadines solubles dans une solution eau/éthanol et les gluténines partiellement solubles dans les solutions diluées d'acide et dans certains détergents ou dissociant (**Osborne., 1907**).

Couramment, les protéines du blé sont divisées en deux types : les protéines de structure et de fonction (environ 20 % des protéines totales) constituées des albumines et globulines, et les protéines de réserve (80 %) appelées prolamines ou gluten. Les prolamines sont caractérisées par leur composition riche en résidus proline et glutamine dont la proportion cumulée de ces deux résidus varie entre 30 et 70 % selon les différentes céréales (**Shewry et Halford, 2002**).

Les prolamines sont constituées par environ 50 % de gliadines (protéines monomériques) et 50 % de gluténines (protéines polymériques). Les gliadines (40 % des protéines totales) sont subdivisées en quatre groupes selon leur mobilité électrophorétique à pH acide : les  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$  et  $\alpha/\beta$  gliadines (**Woychik et al., 1961**).

Les  $\alpha$  et  $\beta$  gliadines (44-60 % des gliadines totales) sont très souvent assimilées à une seule catégorie car elles sont assez proches d'un point de vue génétique mais aussi structural **(Wieser et al., 1994)**.

Les  $\gamma$  -gliadines (30- 45 %) ont une composition en acides aminés très proche de celle des  $\alpha/\beta$  -gliadines. Les  $\omega$  -gliadines (6-20 %) se différencient des autres gliadines par leur teneur très élevée en résidus glutamine (40-53 %) et proline (20-30 %) et par l'absence de cystéine **(Wieser et al., 1994)**. Elles sont séparées, selon leur mobilité électrophorétique et leur séquence N-terminale, en  $\omega_1$ -,  $\omega_2$ -gliadines ( $\omega$  lentes) et  $\omega_5$ -gliadines ( $\omega$  rapides) **(Kasarda et al., 1983)**.

Les gluténines (40 % des protéines totales), selon leur masse moléculaire, peuvent être divisées en deux sous-unités : les sous-unités de faibles poids moléculaire (FPM) et les sous unités de haut poids moléculaire (HPM).

Les FPM représentent 60–80 % des gluténines totales et ont une composition en acides aminés proche de celle des gliadines.

Les séquences des HPM montrent un domaine répétitif très important. Elles sont les prolamines les mieux caractérisées car de nombreuses études ont établi des corrélations entre la présence de certaines HPM et la qualité boulangère des farines **(Shewry et Halford, 2002)**.

### II.1.2 Importance du blé dans l'industrie alimentaire

La farine de blé est souvent utilisée comme substrat pour les enzymes, les cultures bactériennes et les levures. Les peptides hydrolysés et fermentés provenant du seigle, de l'orge et du blé se retrouvent aussi dans plusieurs produits transformés comme la bière, l'alcool distillé, le vinaigre, les aliments pour bébés, la sauce soja et le sirop de glucose **(Lourdes Moreno et al., 2016)**.

Les protéines de gluten sont largement reconnues pour leurs propriétés technologiques. Le gluten du blé peut former une pâte viscoélastique qui est essentielle au processus de fabrication du pain, alors que les prolamines des autres variétés de céréales n'ont pas cette propriété **(Wieser et Herbert, 2007)**.

Cette caractéristique unique peut être attribuée à la fraction polymérique du blé qui permet au gluten de former un réseau complexe. Les protéines de blé sont aussi utilisées comme épaississants, émulsifiants, agents de satinage et rehausseurs de saveur pour divers aliments comme les sauces et les soupes **(Kanerva et Päivi, 2011)**.

De plus, le gluten peut être utilisé en tant qu'agent de remplissage pour les produits de viande et de poisson, les desserts et les médicaments.

## II.2 Allergie au blé

Le blé est responsable d'allergies IgE et non IgE médiées et les manifestations cliniques sont liées à diverses protéines du blé et pas seulement au gluten.

Selon le mécanisme immunologique impliqué et la voie de contact avec l'allergène, quatre types d'allergie au blé sont décrits (**Sapone, 2012 ; Tovoli, 2015**) : l'allergie alimentaire « classique » avec atteinte digestive, cutanée et possiblement respiratoire, l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique, l'allergie respiratoire (asthme du boulanger et rhinite), l'urticaire de contact, plus rare.

### II.2.1 Prévalence de l'allergie alimentaire à la farine de blé

La répartition des aliments responsables d'allergie est très variable selon les pays, probablement parce que les traditions alimentaires sont différentes et que les modes d'alimentation évoluent (**Dutau et al., 1995**).

L'allergie aux céréales paraît plus fréquente en Europe du Nord (**Räsäsen et al., 1994**).

L'allergie au blé ne représente que 2,5 % des cas d'allergie alimentaire (6 cas sur 245) dans une importante série américaine d'enfants (suspects d'allergie alimentaire) qui ont tous subi un test de provocation orale contre placebo (**Bock et Atkins, 1990**).

L'allergie alimentaire à la farine de blé est notamment incriminée dans l'entretien ou l'aggravation de dermatites atopiques de l'enfant (**Guillet MH et Guillet G, 1996 ; Varjonen et al., 2000 ; Moneret-Vautrin et al., 2000**).

Quelques rares cas d'anaphylaxie ont été rapportés (**Rudd et al., 1981 ; Takizawa et al., 2001 ; Vichyanond et al., 1990**).

Chez l'adulte, cette allergie alimentaire est rare : dans la série du CICBAA portant sur 272 allergies alimentaires de l'adulte, elle représente 2,2 % des étiologies (**Moneret-Vautrin, 1998**).

Le caractère très allergisant de la farine de blé est surtout connu lorsqu'elle est inhalée : elle est responsable de la majorité des asthmes professionnels.

### II.2.3 Physiopathologie

L'allergie au blé est médiée par une réaction immunitaire adaptative caractérisée par une activation des lymphocytes T dans la muqueuse. La liaison entre IgE et des séquences répétées dans les peptides du gluten ou les protéines non gluten du blé induit la sécrétion de médiateurs tels que l'histamine par les basophiles et les mastocytes (**Tanabe, 2008**).

Plusieurs protéines allergéniques sont impliquées dans l'allergie au blé et actuellement, plus de 20 allergènes du blé ont pu être répertoriés (**Elli et al., 2015**).

Certains allergènes sont plus étroitement associés à une forme particulière de l'allergie au blé : ainsi les inhibiteurs de l' $\alpha$  amylase ou de la trypsine (ATIs) (sous-unités de la famille des albumines/globulines du blé) sont impliqués dans l'asthme du boulanger (**Tatham et Shery, 2008**), les protéines de transfert non spécifiques des lipides (nsLTP) et les gliadines dans l'allergie alimentaire « classique » et la gliadine oméga-5 dans l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique (**Elli et al., 2015 ; Tatham et Shewry, 2008 ; Matsuo et al., 2004**).

Cependant, il n'y a pas de spécificité forte et il existe un chevauchement entre ces protéines du blé responsable des divers syndromes cliniques (**Elli et al., 2015**)

### II.2.4 Les différentes formes cliniques de l'allergie au blé

Réaction de type immédiat	Anaphylaxie induite par l'effort	Dermatite atopique	Formes digestives chroniques
Débute chez le nourrisson IgE-médiée	Chez l'adolescent IgE-médiée Nécessite la séquence ingestion puis effort pour déclencher la réaction	Allergie au blé dans 14-18 % des cas Manifestation retardée dans les 3/4 des cas Meilleur examen de dépistage : patch test	Chez le nourrisson Non IgE-médiée Diagnostic différentiel principal = maladie Cœliaque

#### II.2.4.1 L'allergie au blé IgE-médiée

Comme les autres allergies alimentaires, l'allergie au blé IgE médiée se manifeste par des réactions cliniques immédiates survenant rapidement après l'ingestion de l'aliment. Elle débute le plus souvent dans la première année de la vie, peu après l'introduction du blé sous forme de céréales avec gluten ou de pain.

Chez le petit nourrisson, elle est rarement responsable de réactions sévères de type anaphylactique, mais le plus souvent de réaction de type urticaire, rhinoconjonctivite allergique ou bronchospasme.

En présence d'une réaction immédiate après ingestion de blé, le diagnostic sera confirmé par la positivité des **prick tests** et des IgE spécifiques à la farine de blé. Pour les IgE spécifiques au blé, il n'a pas pu être déterminé une valeur prédictive positive (VPP) de 95 % (valeur au-delà de laquelle 95 % des enfants font une réaction immédiate), par contre un taux d'IgE spécifique < 5KUI/L serait une valeur prédictive négative de 95 % (**Sampson, 2001**).

Le dosage des IgE spécifiques à la farine de blé devra être régulièrement fait lors de l'évolution afin de décider des réintroductions en milieu hospitalier pour voir si la tolérance est acquise.

#### II.2.4.2 L'anaphylaxie au blé induite par l'effort

Est une forme particulière de l'allergie au blé IgE-médiée. Cette pathologie, rare chez le petit enfant, a été décrite chez l'adolescent ou l'adulte jeune. On retrouve souvent des IgE spécifiques positives pour l'w5-gliadine.

La particularité de cette allergie est qu'elle survient lors d'un effort physique, uniquement si le patient a ingéré du blé dans les heures qui précèdent. L'ingestion de blé est parfaitement tolérée si elle n'est pas suivie d'effort physique. Les manifestations anaphylactiques, débutant après 10-15 minutes d'effort physique, sont volontiers graves. Il faut savoir y penser, car le diagnostic est avant tout clinique à l'interrogatoire (**Beaudouin, 2010**).

Le traitement repose sur l'éviction du blé dans les 4 heures précédant un exercice physique. Le patient doit être muni d'une trousse d'urgence avec un stylo auto-injecteur d'adrénaline.



### II.2.4.3 Dermatite atopique et allergie au blé

La fréquence de l'allergie au blé au cours de la dermatite atopique de l'enfant est évaluée entre 14 et 18 % (Roehr et al., 2001 ; Niggemann et al., 2001).

Elle a la particularité de se manifester dans les  $\frac{3}{4}$  des cas par des réactions retardées, responsables d'une exacerbation de l'eczéma, parfois associée à des symptômes digestifs à type de douleurs abdominales et/ou diarrhée chronique. Lors de réactions immédiates, elles sont volontiers cutanées avec une urticaire ou un rash érythémateux associé à un prurit intense (DE Boissieu et al., 2005).

Le patch test au blé semble le meilleur examen de dépistage, celui-ci étant positif chez 86 % des patients ayant un test de provocation positif (Majamaa et al., 1999), alors que le prick n'était positif que chez 23 % de ces patients. Le patch au blé chez les patients ayant une dermatite atopique a une bonne spécificité de 89 %, mais une faible sensibilité, de 27 % (Roehr et al., 2001).

Il n'existe pas actuellement de patch test au blé prêt à l'emploi, celui-ci est fait en mettant de la farine dans une cupule en aluminium (Finn Chamber), ce test n'est donc pas standardisé.

Le diagnostic de certitude sera apporté par l'efficacité du régime d'exclusion durant 1 mois, suivi d'un test de provocation, prolongé sur plusieurs jours, qui déclenchera une poussée d'eczéma et/ ou une récurrence des troubles digestifs. L'allergie au blé doit être évoquée chez un enfant ayant une dermatite atopique sévère et résistante aux traitements locaux, d'autant plus qu'il s'y associe des symptômes digestifs chroniques.

### II.2.4.4 Manifestations digestives chroniques de l'allergie au blé non IgE-médiée

Les manifestations digestives chroniques de l'allergie au blé semblent actuellement en augmentation de fréquence, ou tout du moins sont mieux reconnues et prises en charge.

<b>Age moyen d'apparition des symptômes</b>	17 mois (4 à 78 mois)
<b>Age moyen au diagnostic</b>	24 mois (8-108 mois)
<b>Symptômes cliniques</b>	Diarrhée chronique 76 % Cassure de la courbe de poids 70% Ballonnement abdominal 55% Douleurs abdominales 27% Difficultés d'alimentation, anorexie 18% Vomissements 15 % Infections ORL à répétition 9 % Constipation 3% Reflux gastro-œsophagien 3% Biopsie duodénale (n=12) Atrophie villositaire partielle 2/12 Duodénite inflammatoire 10/12 Infiltration à éosinophiles 4/12

**Tableau (3) :** Données concernant 33 enfants ayant une allergie au blé non IgE-médiée, d'expression digestive (**DE Boissieu et Dupont, 2009**).

Les trois symptômes prédominants sont : diarrhée chronique, cassure de la courbe de poids et ballonnement abdominal, ce qui ressemble de façon troublante à la maladie cœliaque. Il s'y associe parfois des difficultés alimentaires.

Ce tableau correspond à celui d'une entéropathie, forme clinique de l'allergie alimentaire non IgE-médiée (**DE Boissieu et Dupont, 2009**) qui peut aboutir à une malabsorption et une atrophie villositaire partielle sur les biopsies duodénales (**Sampson et Anderson, 2000**).

Le plus souvent, les biopsies ne retrouvent qu'une duodénite avec infiltrat inflammatoire non spécifique ou à éosinophiles.

Les prick tests et le dosage des IgE spécifiques sont peu contributifs dans cette allergie non IgE-médiée.

Seul un patch test positif à la farine de blé oriente le diagnostic. La fiabilité du patch test dans l'allergie digestive au blé n'a pas été étudiée. Il semble que la spécificité et la sensibilité varient avec l'âge, les faux positifs étant plus fréquents chez le petit enfant et les faux négatifs fréquents chez le grand enfant (**Beaudouin, 2010 ; Roehr et al., 2001**).

Quoi qu'il en soit, ce test non standardisé n'a qu'une valeur d'orientation et seule l'efficacité du régime d'exclusion pendant un mois, suivi d'une rechute lors de la réintroduction du blé, fera le diagnostic de certitude. Il est à noter que la diarrhée ne récidive généralement qu'après 2 à 5 jours de consommation du blé, et de façon progressive. Les gaz sont souvent les premiers symptômes observés. Dans tous les cas, une maladie cœliaque doit être éliminée avec un dosage des anticorps anti transglutaminases de type IgA et IgG avant de débiter un régime d'exclusion du blé.

### II.2.5 Les allergènes impliqués dans l'allergie au blé

La réponse IgE vis-à-vis des protéines du blé est hétérogène. Dans une étude, Battais étudie 28 patients (enfants et adultes) dont le diagnostic d'allergie à la farine de blé est parfaitement établi par test de provocation en double insu. Il apparaît que 60 % des sérums contiennent des IgE spécifiques dirigées contre les fractions alpha et bêta gliadines et les fractions LMW gluténines. 78 % des patients ont des IgE vis-à-vis des albumines et globulines (**Battais et al., 2003**).

Dans une autre étude portant sur 60 patients, l'auteur identifie des profils particuliers selon l'âge et les symptômes : les fractions alpha, bêta et gamma- gliadines ainsi que les albumines et les globulines sont les allergènes les plus fréquents chez les enfants souffrant de dermatite atopique avec ou sans asthme. En revanche, l'oméga5 - gliadine est un allergène majeur chez les adultes souffrant d'AAIE ou d'anaphylaxie (100 %) et d'urticaire (50 %).

Inversement, seulement 23 % des patients ayant une dermatite atopique et 8 % avec dermatite atopique et asthme ont des IgE dirigées contre l'oméga 5-gliadine (**Hischenhuber et al., 2006**).

Les travaux de Palosuo se trouvent confirmés (**Palosuo et al., 2001**).

### II.2.6 Traitement de l'allergie au blé

Le traitement repose sur le régime d'éviction du blé et du gluten (voir annexe N°03), c'est à dire de la farine de blé, mais aussi de l'orge, de l'avoine, du seigle, de l'épeautre, du kamut et des dérivés du blé.

Les céréales de substitution autorisées seront le riz, maïs, sarrasin, quinoa, tapioca, manioc. Les pommes de terre sont également parfaitement tolérées.

Il n'est en général pas nécessaire d'exclure les sirops de glucose et les dextroses de blé.

Concernant l'allergie au blé induite par l'effort (l'anaphylaxie d'effort), il est recommandé à la personne allergique de ne pas consommer de produits à base de blé 4 à 5 heures avant et après un effort physique (**Beaudouin et al., 2007**).

### II.2.7 Evolution de l'allergie au blé

L'évolution naturelle de l'allergie au blé va être favorable dans de nombreux cas.

En effet, que l'allergie au blé soit IgE ou non IgE-médiée, elle va guérir spontanément avec l'âge chez la plupart des enfants.

Tous mécanismes immunologiques confondus (allergie IgE ou non IgE médiée), retrouve une acquisition de tolérance

*Partie III*  
*problématique*

### III Problématique

La maladie cœliaque apparaît chez des sujets génétiquement prédisposé lorsqu'ils ingèrent des produits contenant du gluten qui va déclencher une réponse immune (**Molkhou, 2016**).

Les pathologies liées au gluten ne se résument plus à la maladie cœliaque dont les critères diagnostiques et le mécanisme médié par l'immunité adaptative sont bien établis. Nous assistons actuellement à l'émergence d'un spectre de maladies liées au gluten dont fait partie la NCGS (Non-celiac Gluten Sensitivity) que nous traitons après dans la partie de discussion.

L'allergie alimentaire relève d'un mécanisme immunologique en rapport le plus souvent avec une hypersensibilité immédiate. L'établissement du diagnostic repose sur une démarche rigoureuse avec interrogatoire et examen clinique du patient, pratique de tests cutanés et biologiques (**Beaudouin et al., 2009**).

Il ne faut pas confondre entre l'allergie et intolérance. La prévalence des allergies et des intolérances alimentaires semble augmenter au cours des dernières décennies, influencée par des aspects géographiques, culturels et des habitudes alimentaires (**Burks et al., 2012**).

Les réactions alimentaires indésirables sont ainsi un sujet de plus en plus abordé dans les consultations ambulatoires et dont l'approche s'avère délicate en raison de l'hétérogénéité des manifestations cliniques et des mécanismes impliqués.

Dans ce contexte on présentant une vue d'ensemble des réactions alimentaires indésirables selon une classification établie (**Boettcher et Crowe, 2013**) par rapport a leur mécanisme physiopathologique et a la démarche diagnostique dans la pratique clinique quotidienne :

1/ Allergies alimentaires (mécanisme immunologique) : Allergie alimentaire médiée par les IgE

2/ Intolérances alimentaires (non immunologiques)

2.1/ Intolérance alimentaire pharmacologique

2.2/ Intolérance alimentaire métabolique

2.3/ Intolérances alimentaires toxique

Au final, nous allons essayer de faire une relation entre l'intolérance ; l'allergie, et la maladie cœliaque. Ce qui permet, pour cette pathologie ; en fonction de quels mécanismes et/ou symptômes de préciser s'il s'agit d'intolérance ou allergie.

*Partie IV*

*Discussion des travaux  
antérieurs*

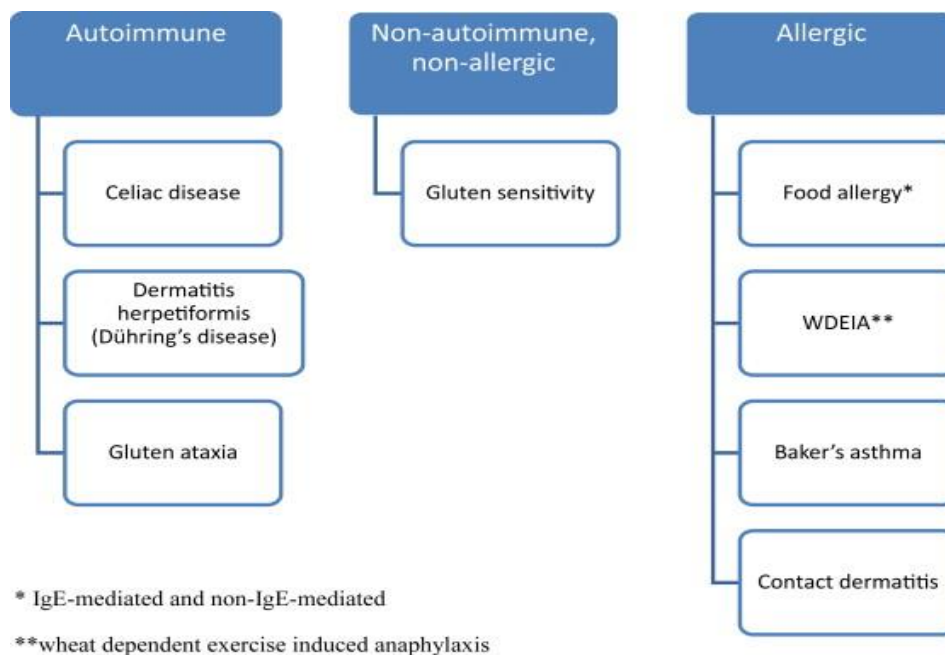


## IV Discussion des travaux antérieurs

Dans le but de la compréhension de la coeliaquie, et la différence entre l'allergie et intolérance Ainsi l'identification des troubles liés au gluten et les critères disponibles pour dire que la coeliaquie c'est une intolérance ou bien une allergie. Nous vous présentons dans cette partie une discussion synthétisant les résultats de notre recherche bibliographique .

l'expression «troubles liés au gluten» est un terme générique à utiliser pour décrire toutes les conditions liées à l'ingestion d'aliments contenant du gluten (**Catassi et al., 2013**). En 2011 à Londres, un panel de 15 experts a annoncé une nouvelle classification des troubles liés au gluten (**Sapone et al., 2012**) ( figure 6 ).

**Figure (6) : Classification des troubles liés au gluten (Sapone et al., 2012).**



L'analyse de la figure (6) montre que la classification couvre un large éventail de troubles, y compris les allergies (allergie alimentaire, anaphylaxie , anaphylaxie induite par l'exercice liée au blé, asthme du boulanger, dermatite de contact), les maladies auto-immunes (maladie cœliaque, dermatite herpétiforme , glutenataxie) et les maladies susceptibles d'être à médiation immunitaire (sensibilité au gluten).

On désigne sous le nom de réaction adverse aux aliments l'ensemble des réactions aux aliments ou aux additifs alimentaires dont le mécanisme est soit une intolérance (cas le plus fréquent), soit une véritable allergie.

-L'allergie alimentaire définie comme l'ensemble des manifestations cliniques digestives et extra-digestives aiguës ou chroniques liées à une réponse immuno-allergique contre des allergènes alimentaires.

-L'intolérance alimentaire (pseudo allergie ou fausse allergie alimentaire) qui correspond aux symptômes prenant l'apparence d'une réaction allergique et consécutifs à l'ingestion d'un aliment, indépendamment de la mise en jeu d'une réaction immunologique vraie et en relation le plus souvent avec un mécanisme non spécifique d'allure histaminique (**Bousquet et al., 1997 ; Young et al., 1994**).

Selon **Balakireva et Zamyatnin, (2016) ; Molkhou, (2016)** L'intolérance au gluten recouvre trois grandes catégories de maladies associées à la consommation de protéines particulière, les prolamines, présentes dans les céréales à gluten : La maladie cœliaque, l'allergie au blé et la sensibilité au gluten non –maladie cœliaque.

En effet , La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à une intolérance continue à une ou plusieurs fractions protéiques du gluten, une protéine de réserve contenue dans certaines céréales comme le blé (froment, épeautre...), le seigle, le triticale, l'orge et l'avoine chez des sujets génétiquement prédisposés.

Elle provoque une atrophie des villosités ou de la surface des muqueuses de l'intestin grêle dont l'une des principales fonctions est d'absorber les nutriments qui sont ensuite transportés dans le sang. Ses principales conséquences sont un syndrome de malabsorption des nutriments et des carences, en particulier en fer, acide folique, calcium, zinc et vitamines liposolubles (A, D, E, K) (**Association française des intolérances au gluten (Afdiag) ; Wäfler Gassmann, 2013**).

L'allergie au blé est une réaction IgE médiée envers les gliadines insolubles du blé. Les symptômes cliniques de l'AB apparaissent dans les minutes ou les heures suivant l'ingestion du gluten (prurit ,oedème de la face ,des yeux et du pharynx, rash cutané, respiration sifflante et possibilité d'une réaction anaphylatique gravissime). Les manifestations digestives ressemblent à celles de la MC sans toutefois entraîner une atteinte permanente de l'intestin **(Molkhou, 2016)** .

Lors de la deuxième réunion d'experts sur la sensibilité au gluten qui s'est tenue à Munich en 2012, il a été noté qu'en plus de l'allergie au blé à médiation IgE, l'allergie au blé non à médiation IgE existait également. Cette forme d'allergie au blé (AO) peut être difficile à distinguer de la sensibilité au gluten non cœliaque (NCGS) **(Catassi et al., 2013)**.

La sensibilité au blé (NCWS) décrite par **Carroccio de l'université de Palerme (Italie, 2013)** est considérée comme une forme non IgE médiée d'allergie alimentaire. Le retrait du blé de l'alimentation aurait un effet sur la flore intestinale et jouerait un rôle important dans le syndrome du colon irritable (SCI). Cette nouvelle entité a été confirmée par ce même auteur après un test en double insu contre placebo effectué sur 276 patients .

Cette étude a montré l'existence de 2 groupes de populations sur le plan clinique ,le premier possède les caractéristiques de la MC ,le second avec tous les signes évoquant une allergie alimentaire.

Afin de répondre à la question est-ce que la maladie cœliaque est une intolérance ou allergie au gluten ? nous devons expliquer la différence entre les deux.

#### **IV.1 Allergie et intolérance : quelles sont les différences**

Selon **(Gibson et al., 2013)** l'ingestion d'aliments peut théoriquement influencer la réponse du système nerveux entérique et des voies ascendantes de trois façons : d'une part, par la stimulation motrice et la distension liée à l'arrivée du bol alimentaire (tel le réflexe gastro-colique) puis à la production éventuelle de gaz par fermentation de certains aliments par le microbiote ; d'autre part, par la stimulation de récepteurs sensoriels mécaniques ou chimiques sous l'action de produits de dégradation ; enfin, certains composants alimentaires peuvent être

à l'origine d'inflammation, de stimulation de cellules immunes ou de modification de récepteurs.

D'après (**Kay, 2001**) les réactions aux aliments, seule l'allergie vraie implique un mécanisme immunologique caractérisé par une rupture de la tolérance orale avec une réponse excessive de l'immunité cellulaire et humorale à un antigène donné .

La pseudo-allergie ou intolérance alimentaire a quant à elle une origine qui peut être pharmacologique, toxique ou métabolique :

### **1/ Intolérance alimentaire pharmacologique**

Elle est liée aux composants chimiques de l'aliment. Certains aliments peuvent libérer directement de l'histamine de manière non spécifique (mécanisme mal compris), classiquement les fraises, le chocolat, les agrumes, certains coquillages et crustacés, et les noix.

Cette libération d'histamine peut provoquer des symptômes souvent pris à tort pour une allergie (sensation de chaleur, érythème cutané et parfois urticaire) ; cette réaction est banale, dose-dépendante, et souvent non reproductible à la consommation de l'aliment, contrairement à une allergie médiée par les IgE (**Maître et al., 2014**).

### **2/ Intolérance alimentaire toxique :**

Elle résulte de la contamination d'un aliment par des bactéries et/ou leurs toxines (Staphylocoque, E. coli...). Les symptômes apparaissent dans l'heure qui suit l'ingestion, des vomissements, des nausées, des douleurs abdominales et des diarrhées. Le diagnostic est clinique, l'évolution rapidement favorable sous traitement symptomatique (**Maître et al., 2014**).

### **3/ Intolérance alimentaire métabolique**

L'intolérance alimentaire la plus commune est l'intolérance au lactose. Elle est causée par un déficit en lactase, enzyme qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose pour permettre leur absorption dans l'intestin grêle. La forme primaire, ou hypolactasie de l'adulte, la plus fréquente, est due à une diminution physiologique de l'activité de la lactase intestinale.

La forme secondaire reflète un déficit en lactase survenant dans le cadre de toute atteinte muqueuse (gastroentérite, entérite radique, maladie de Crohn, pullulation bactérienne ou maladie cœliaque) (**Maître et al., 2014**).

L'intolérance au fructose, consommé comme monosaccharide ou clivé du saccharose, se manifeste sous une forme rare héréditaire (déficit en aldolase B hépatique) ou plus fréquemment acquise, dans laquelle la capacité de transport du fructose par l'épithélium intestinal est dépassée, résultant en une absorption incomplète du fructose au niveau de l'intestin grêle (**Choi et al., 2003**).

Les symptômes se manifestent après consommation d'aliments riches en fructose (surtout pommes, poires, agaves, pastèques et jus de fruits) ou d'édulcorants à base de saccharose (sucre de table, miel, sirop d'érable). Ils sont comparables à ceux de l'intolérance au lactose. Le diagnostic repose sur l'efficacité d'un régime d'éviction ; le test respiratoire au fructose permet d'étayer le diagnostic, mais sa reproductibilité est limitée (**Choi et al., 2003**).

L'allergie alimentaire résulte d'une absence, d'un retard ou d'une rupture de la tolérance orale qui correspond à un phénomène physiologique de non réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène administré par voie orale alors que ces antigènes peuvent entraîner une réaction immunitaires, ils sont introduits par une autre voie. L'immunité cellulaire et humorale sont toutes deux impliquées dans l'allergie alimentaire (**Nagler-Anderson, 2000**).

Alors que l'allergie alimentaire se divise en réactions immunitaires IgE dépendantes (la plus étudiée et la plus fréquente) et en réactions non-IgE dépendantes moins bien connues.

L'allergie IgE dépendante est une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I (selon la classification de Gell et Coombs) tandis que l'allergie alimentaire non IgE dépendante reste mal connue et pouvant être médiée par des IgA, des IgD, des complexes immuns ou par l'immunité cellulaire.

Plusieurs travaux sont réalisés sur la distinction entre l'allergie alimentaire et l'intolérance parmi celles-ci : (**Würthrich, 1993**) explique que à la différence de l'allergie alimentaire, l'intolérance alimentaire regroupe des entités cliniques variées dont l'origine peut être enzymatique (déficit en disaccharidases comme la lactase par exemple, pharmacologique liée

à la présence d'additifs alimentaires comme le glutamate de sodium, ou à des aliments riches en amines vaso-actives comme l'histamine, la tyramine ou la phényléthylamine.

L'allergie alimentaire requiert un premier contact avec l'antigène (appelé phase de sensibilisation) avant le déclenchement de la réaction allergique. Cette étape préalable est indispensable.

**Zuberbier et al (2004)** rapportent qu'une personne sur trois prétend souffrir d'une intolérance alimentaire, alors que les évidences scientifiques suggèrent que probablement seuls 3,4% des patients souffrent en réalité d'une IA.

Des mécanismes immunologiques sont impliqués dans l'allergie alimentaire, contrairement à l'IA. Les allergies alimentaires se révèlent souvent pendant l'enfance, mais la moitié d'entre elles se développent à l'âge adulte. Les patients souffrant d'une IA se présentent avec des symptômes gastro-intestinaux divers tels que des ballonnements et ou un transit irrégulier.

Le diagnostic est souvent difficile en raison de la non spécificité des douleurs abdominales. Par conséquent, le diagnostic se fait généralement après exclusion d'autres maladies.

D'après (**Monneret-Vautrin, 2000**) la réaction allergique fait suite à une sensibilisation préalable par l'allergène et ne peut donc survenir qu'au second contact avec celui-ci, Cet effet n'est constaté dans l'intolérance . Elle est plus fréquente en cas de terrain atopique défini comme l'aptitude du système immunitaire à produire des quantités excessives d'immunoglobulines d'isotypeE (IgE) en réponse à des stimulations allergéniques.

L'atopie se manifeste le plus souvent par une rhinite, une conjonctivite, voire un asthme.

Tandis que les manifestations cliniques de l'intolérance alimentaire vont survenir de façon aléatoire et imprévisible, celles de l'allergie alimentaire seront systématiques à chaque exposition avec l'allergène chez un patient préalablement sensibilisé, quelle que soit la dose d'allergène ingéré.

**(Lack, 2012)** a précisé que même si les réactions d'intolérance alimentaire peuvent parfois être sévères (réactions anaphylactoïdes, œdèmes de Quincke), elles n'engagent pas le plus souvent le pronostic vital au contraire aux réactions allergiques graves qui peuvent être léthales. La nature des aliments en cause dans l'allergie alimentaire est variable en fonction de l'âge et des habitudes alimentaires.

Alors que l'immunogénicité des aliments dépend notamment de leur préparation culinaire (épluchage, cuisson), de leur mode de conservation et de leur digestion sous l'effet d'enzymes digestives. Tous ces paramètres peuvent être à l'origine de modifications des aliments démasquant certains antigènes immunoréactifs et rendant ainsi un aliment immunogène **(Lack, 2012)**.

#### **IV.2 La maladie cœliaque n'est pas une allergie au gluten**

La maladie cœliaque est une pathologie chronique multifactorielle impliquant des facteurs environnementaux, génétiques et immunologique. L'intolérance au gluten n'est pas une allergie mais une maladie auto-immune.

**Selon Association française des intolérants au gluten (Afdiag) et Wäfler Gassmann (2013)** L'hypersensibilité de l'intestin au gluten repose sur des facteurs héréditaires. En présence d'une prédisposition génétique, le système immunitaire libère des substances qui provoquent une réaction inflammatoire dans l'intestin grêle après consommation d'aliments contenant du gluten. Il est question de réaction auto-immune dans la mesure où le système immunitaire réagit contre des attributs de son propre corps, en l'occurrence les cellules de l'intestin grêle.

Une allergie est, contrairement à une maladie auto-immune, une réaction anormale ou excessive de l'organisme à certains allergènes (protéines étrangères).

Elle met en jeu des mécanismes immunitaires impliquant des immunoglobulines E (IgE) pour combattre des substances étrangères.

Plusieurs travaux (**Tonutti et al., 2015 ; Guandalini et al., 2015**) s'accordent sur le fait que l'allergie au blé est différente de l'entéropathie cœliaque du fait de l'absence de retentissement sur la croissance et d'atrophie villositaire.

La maladie cœliaque doit être systématiquement éliminée sur la négativité de la sérologie (anticorps antitransglutaminase) et en cas de doute concernant la normalité de la biopsie.

### **IV.3 Intolérance au gluten non-coeliaque (NCGS)**

Plusieurs études ont été publiées pour attirer l'attention sur l'existence chez un certain nombre de patients d'une autre forme d'intolérance au gluten différente des maladies précédemment citées.

Un nouveau syndrome d'intolérance au gluten\_ nommé sensibilité au gluten non cœliaque (NCGS) ou sensibilité au gluten (GS), a été inclus dans la nouvelle liste des troubles liés au gluten publiée en 2012. Les chercheurs pensent que le NCGS est le syndrome le plus courant d'intolérance au gluten (**Molkhov, 2016**).

Ce terme est actuellement utilisé pour décrire des personnes qui ne souffrent ni de la MC ni d'une AB et chez qui les symptômes intestinaux et extra-digestifs sont liés à l'ingestion du gluten et disparaissent dès la suppression du gluten .

D'après (**Molina-Infante et al., 2015**) Intolérance au gluten sans cœliaque (NCGS, Non-celiac Gluten Sensitivity) par opposition à la maladie cœliaque (également connue sous le nom Sprue non tropicale) se définit par une inflammation de l'intestin grêle provoquée par certains composants se trouvant dans les céréales, l'intolérance au gluten sans cœliaque (NCGS) est une entité controversée et difficile à diagnostiquer.

Le nombre de personne atteinte de la NCGS est pour le moment inconnue et les estimations varient entre 0,5 et 13% selon les études effectuées dans des populations occidentales (**Molina-Infante et al., 2015**).

Les symptômes d'une NCGS sont généralement composés d'une combinaison de troubles digestifs (gastro-intestinaux) et d'autres symptômes (extra- intestinaux), qui se produisent en association avec l'ingestion d'aliments contenant du gluten sans qu'une maladie cœliaque ne soit réellement diagnostiquée. Dans la littérature de nombreux symptômes ont été rapportés,



tels que des maux de tête, une fatigue, des douleurs articulaires et musculaires, un engourdissement des bras ou des jambes, des réactions inflammatoires de la peau, des éruptions cutanées, une dépression, de l'anxiété et de l'anémie selon **(Biesiekierski et al., 2014)**

Selon **(Tovoli et al., 2015 ; volta et al., 2013)** Le diagnostic repose sur l'exculsion de la MC et des AB, chez des patients dont les signes digestifs et extra- digestifs disparaissent sous régime sans gluten et réapparaissent lors d'un test de réintroduction en aveugle contre placebo.

Les patients souffrent de SGNC présentent des signes digestifs associés à des signes extra-digestifs non spécifiques, essentiellement neuropsychique ou neuromusculaires **(volta et al., 2013)** .

Selon **(Sapone at al., 2015 ; Volta et De Giorgio, 2012)** Peu d'études portent sur la présentation clinique de la SGNC mais elles retrouvent une même tableau clinique. On ne retrouve pas d'allergie au gluten (IgE spécifiques et tests cutanés négatifs). Les anticorps spécifique de MC (IgA anti-TG) sont négatifs.

Les IgG anti gliadine sont positifs dans près de 50%. Les biopsies duodénales sont normales ou avec une augmentation modérée des lymphocytes dans l'épithélium. HLA DQ2 et /ou DQ8 sont positifs dans près de 40 % des cas. Aucun marqueur spécifique biologique n'a été identifié pour la SGNC .

Les premiers rapports sur La sensibilité au gluten non cœliaque remontent à 30 ans, de nombreux rapports sont apparus, principalement sur des adultes, qui démontrent qu'il existe un groupe de patients dont les symptômes ont disparu avec le retrait du gluten de l'alimentation et qui ne sont pas affectés par soit la maladie cœliaque (MC) ou l'allergie au blé (AO) **(Cooper et al., 1981)** .

**(Catassi et al., 2013)** dit que le diagnostic positif repose sur un test de provocation par voie orale visant à reproduire les symptômes.

Chez, un patient préalablement soumis à un régime normal avec gluten, le protocole comporte 2 étapes :

- Evaluer l'état clinique du patient après un régime sans gluten pendant 6 semaine
- Mesurer les effets cliniques de la réintroduction du gluten sur une période de 3semaine en double insu avec un apport de 8g de gluten /jour après une période de traitement sans gluten.

Cette période de réintroduction d'une semaine sera suivie par une période de 7 jours sans gluten et d'une nouvelle période de réintroduction du gluten.

les travaux de **Sapone et al ( 2012)**, **Biesiekierski et al ( 2011)** et **Verdu et al (2009)** démontrent que le régime sans gluten conduit à une régression complète des symptômes .

La prévalence globale du NCGS dans la population générale est encore inconnue, principalement parce que de nombreux patients sont actuellement auto-diagnostiqués et commencent un régime sans gluten (GFD) sans avis médical ou consultation (**Catassi et al., 2013**).

Et selon (**volta et al., 2013**) Le traitement repose sur le régime sans gluten identique à celui de la MC ou des AB, même si celui-ci n'a pas à être strict. Il convient après une phase de régime strict de trouver le seuil de tolérance du patient. Le manque de recul actuel ne permet pas de déterminer l'histoire naturelle de la pathologie.

Le tableau ci-après résume les différences entre l'allergie au blé, maladie cœliaque et la sensibilité au gluten non cœliaque.

**Tableau (4).** Comparaison de l'allergie au blé, la MC et la SGNC selon (Elli et al., 2015).

Symptômes	Allergie au blé	Maladie Cœliaque	Sensibilité au Gluten Non Cœliaque
Gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, Vomissements	Douleurs abdominales, Diarrhée, Constipation	Douleurs abdominales, Ballonnements, Diarrhée, Constipation, Nausées, Vomissements
Dermatologiques	Eczéma	Dermatite herpétiforme	Rash cutané, Prurit
Pulmonaires	Asthme, Rhinite, Anaphylaxie avec œdème de Quincke		
Généraux	Fatigue	Douleurs musculaires et articulaires, Perte de poids, Retard de croissance	Fatigue, Douleurs musculaires et articulaires
Neurologiques	Migraines, Vertiges	Ataxie	Migraine
Sérologie	IgE spécifiques des protéines de farine de blé	Ac anti-TG et EMA et Anti-DPGs (type A si pas de déficit et type G)	Ac IgG anti-gliadine native Anti-protéines des farines Histologie
Histologie		Infiltration de lymphocytes intraépithéliaux, Atrophie villositaire, Hypertrophie des cryptes	

#### **IV.4 Comparaison entre le diagnostic des cœliaques et des allergiques**

Il est facile de constater que les allergies alimentaires, particulièrement les allergies sévères, ne nécessitent pas de recherche intensive pour être découvertes, contrairement aux personnes ayant la maladie cœliaque. L'écart de temps entre le début des problèmes d'une personne et la réception d'un diagnostic de maladie cœliaque, en plus de tous les malaises qui sont ressentis et vécus entre temps, fait que le diagnostic est vraiment accueilli comme un grand soulagement, malgré les difficultés que la maladie comporte (**Sverker et al., 2005 ; Ukkola et al., 2011 ; Ukkola, 2012 ; Zarkadas et al., 2006 ; Niewinski, 2008**).

La difficulté des allergies alimentaires est plutôt reliée au risque de réaction mortelle lors de l'ingestion de l'aliment, que ça soit à la découverte de l'allergie en question ou plus tard. De plus, puisque les allergies alimentaires sont fréquemment découvertes à l'enfance, ce sont les parents qui doivent prendre des précautions à l'introduction de certains aliments dans la diète de leur enfant et agir devant une réaction allergique (**Bollinger et al., 2006 ; Sicherer et al., 2001 ; Baiardini et al., 2006 ; Dutau, 2002**).

#### **IV.5 Pourquoi faire la différence entre l'allergie au blé et maladie cœliaque**

La MC est une « maladie pour la vie » nécessitant un régime d'exclusion et une surveillance prolongés. L'allergie au blé évolue dans la majorité des cas vers une guérison spontanée, comme, par exemple, la majorité des allergies au lait. Par ailleurs, dans l'allergie alimentaire, après une période de régime strict, des réintroductions progressives sont tentées afin de connaître la dose « tolérée » par l'enfant et d'élargir son régime en fonction de celle-ci (**Boissieu, 2009**).

Il est donc indispensable de faire un diagnostic précis. À la différence de la maladie cœliaque, l'allergie au blé évolue dans la majorité des cas vers une guérison spontanée.

Le tableau (5) compare les résultats des examens entre les deux pathologies.

**Tableau (5) : Différences entre allergie au blé et maladie cœliaque d'après (Boissieu et Dupont, 2009)**

	Maladie cœliaque	Allergie au blé
IgA anti- endomysium	+	-
IgA anti- transglutaminase	+	-
Atrophie villositaire partielle	+	+/-
Patch- test au blé	-	+
HLA DQ2/DQ8	>95%	20%
Efficacité du régime d'exclusion	+	+
Evolution à long terme	Persistance	Guérison

D'après le tableau N° (5), nous constatons que :

- Les anticorps antiendomysium ou anti-transglutaminase sont les seuls à être vraiment spécifiques de la MC. S'ils sont négatifs, la recherche d'une allergie alimentaire doit être faite, avec la pose de patch-tests à la farine de blé, surtout en présence d'antécédents d'allergie au lait. Ce test n'est pas disponible en routine, et doit être « fabriqué » lors de la consultation d'allergologie.
- Dans les cas où une positivité isolée des anticorps antigliadine (AAG) est retrouvée, l'absence d'atrophie villositaire sur la biopsie du grêle penchera en faveur d'une allergie.
- S'il est positif, le diagnostic d'allergie au blé est hautement probable, mais ne sera confirmé que par l'efficacité du régime d'épreuve, suivi d'une rechute lors de la réintroduction.

# *Conclusion*

## *Conclusion*

Pour déterminer la confusion qui existe entre l'allergie et l'intolérance, la maladie cœliaque, a fin de situer la coeliaquie dans une zone d'intolérance ou allergie, à partir de ces études, et une analyse approfondie, en se basant sur :

- Le mécanisme physiopathologique impliqué dans les différents types d'allergies et d'intolérances alimentaires,
- la démarche diagnostique et des mesures thérapeutiques ciblées,
- les manifestations cliniques, et l'effet d'allergène (le blé) et sur quel niveau impliqué, comment le système immunitaire réagir et les différents types d'anticorps impliquée ;

On peut conclure que tous ces paramètres comparés par la coeliaquie et on peut dire que la coeliaquie ressemble a l'intolérance.

Au final, la cœliaquie c'est une maladie se situant dans une zone d'intolérance alimentaire et non allergique.

*Références*  
*Bibliographique*



## Référence bibliographiques

- Abadie, V., Sollid, LM., Barreiro, LB., Jabri, B. (2011). Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* ,29 ,493–525.
- Anderson, CM. (1960). Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease : *Arch. Dis. Child* . 35 ,419-523.
- Akobeng, AK., Thomas, AG. (2008). Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* ;27 (11):1044–52.
- Association française des intolérants au gluten (Afdiag). [www.afdiag.fr/ intolerance-au-gluten/ la-maladie-coeliaque](http://www.afdiag.fr/intolerance-au-gluten/la-maladie-coeliaque).
- Boudraa, G., Touhami, M. (1997). La maladie coeliaque de l'enfant au Maghreb. *Médecine et Nutrition Clinique*, N°1,7-18.
- Bouasla, A. (2011).prévalence de la maladie cœliaque à Constantine (1996-2008) et diététique associée auprès des patients de LEHS sidi mabrouk de Constantine (2009) Menoire de Magister en sciences Alimentaires , université de nutrition de l'alimentation et des technologies Agro-Alimentaires MENTouri \_constantine,(I.N.A.T.A.A),Algie .pp,3.
- Battais, F., Richard, C., Leduc, V. (2007). Les allergènes du grain de blé. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 47, 112-115.
- Benatallah. (2009). « Couscous et pain sans gluten pour malades cœliaques : aptitude technologique de formules à base de riz et de légumes secs. » Thèse de Doctorat d'état en science. Spécialité : Sciences Alimentaires. INATAA. Université Mentouri- Constantine.
- Boettcher, E., Crowe, SE. (2013). Dietary proteins and fonctionnal gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* ;108:728-736.
- Bousquet, A. (2015). La maladie cœliaque, du diagnostic à sa prise en charge: un nouvel espoir thérapeutique? (Doctoral dissertation).
- Boudraa, G., Bessahraoui, M., Bouzeane, k., Niar, S., Naceur, M., Bouchutara, A., Benmensour, A., Touhami, M. (2008). Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'Est Algérien (1975-2007). *titre de la revue*,13 ,949.
- Barada, K., Abu Daya, H., Rostami, K., Catassi, C. (2012). Celiac disease in the developing world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* ;22(4):773–96.
- Beaudouin, E., Renaudin, JM., Codreanu, F., Kanny, G., Moneret-Vautrin, DA. (2007). Wheat allergy in adults. *Rev Fr Allergol* ;47 : 175-179.

- Burks, AW., Tang, M., Sicherer, S., et al. (2012). ICON : Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* ;129 :906-20.
- Beaudouin, E., Renaudin, J-M., Sergeant, P., Morisset, M., Moneret –Vautrin, D-A., Kanny, G. (2009). The principal differential diagnoses in food allergy. *Rev Fr d'allergologie* 49 ; 291-295.
- Beaudouin, E. (2010). Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort : épidémiologie et aspects cliniques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* ;50 : 184-187.
- Battais, F., Pineau, F., Popineau, Y., Aparicio, C., Kanny, G., Guerin, L., et al. (2003). Food allergy to wheat: identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G-binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour. *Clin Exp Allergy*; 33:962–70.
- Biesiekierski, J.R., Newnham, E.D., Irving, P.M., Barrett, J.S., Haines, M., Doecke, J.D., et al. (2011). Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease : a double-blind randomized placebo-controlled trial *Am J Gastroenterol*, 106, pp. 508-514.
- Biesiekierski, J.R., et al. (2014). Characterization of Adults With a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Nutr Clin Pract* . 29(4): p. 504-509.
- Balakireva, AV., Zamyatnin, Jr AA. (2016). Properties of gluten intolerance : gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients* ;8 :644.
- Bousquet, J., Metcalfe, DD., Warner, JO. (1997). Food allergy. Position paper of the codex alimentarius. *ACI International* ; 9 :10-21.
- Bollinger, M.E., Lynnda, M., Dahlquist, Kim Mudd, Claire Sonntag, Lindsay Dillinger et Kristine McKenna. (2006). "The impact of food allergy on the daily activities of children and their familie." *Annals of allergy, asthma & immunology* vol. 96: pp. 415-421.
- Baiardini, I., Fulvio Braido, Silvia Brandi et Giorgio Walter Canonica (2006). "Allergie diseases and their impact on quality of life." *Annals of Allergy, Asthma Immunology* 97: pp. 419-429.
- Ceggrra, M. (2006). Le régime sans gluten : difficultés du suivi. *Archives de pédiatrie*, 13 ,576-578.
- Clot, F., Babron, MC., Clerget-Darpoux, F. (2001). La génétique de la maladie cœliaque. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 4 ,263-267.
- Crowe, S.E. (2008). Celiac disease, pp 123-148, In : *Nutrition and gastrointestinal disease*. Delegge M. H. Humana Press edition, USA, 334 p.

- Clément, B.J., Lebreton, C., Malamut, G., Cerf-Bensussan, N. (2015). Perméabilité intestinale et maladie cœliaque. *Médecine Mal Métaboliques*. Févr ,9(1), 19-26.
- Cosnes, J., Cellier, C., Viola, S., et al. (2008). Incidence of autoimmune diseases in celiac disease : protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* ,6 ,753–8.
- Catassi, C., Fasano, A. (2008). Coeliac disease, pp 1-27, In : gluten free cereals – products and beverages. ARENDT E. et DAL BELLO F., Food Science and Technology. International Series, Academic Press-Elsevier Edition, USA, 454 p.
- Collin, P. (2005). Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harm of screening? *Gastroenterology* ; 128: S104–S108.
- Ciacci, C., Ciclitira, P., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Ludvigsson, JF., McGough, N., et al. (2015). The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United Eur Gastroenterol J* ; 3(2):121–35.
- Corazza, GR., Villanacci, V. (2005).Coeliac disease. *J Clin Pathol* ;58(6):573-4.
- Cerf-Bensussan, N., Jabri, B. (2001). La maladie coeliaque : une maladie autoimmune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*, 17 ,1129-1138.
- Cacciari, E., Corazza, GR., Salardi, S., et al. (1991). What will be the adult height of celiac patients ? *Eur J Pediatr* ,150 ,407–9.
- Cosnes, J., Cosnes, C., Cosnes ,A., et al. (2002). Undiagnosed celiac disease in childhood. *Gastroenterol Clin Biol* ,26 ,616–23.
- Cosnes, J., Nion-Larmurier, I. (2011). Les complications de la maladie cœliaque.03.004. *Pathol Biol (Paris)*.
- Cavallaro, R., Iovino, P., Castigliones, F., et al. (2004). Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated celiac disease. *Eur J Gastro-enterol Hepatol* ,16 ,219-23.
- Carroccio, A., Mansueto, P., D’Alcamo, A., Iacono, G. (2013). Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition : personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol* ;108 :1845-52 .
- Catassi, C., Bai, J.C., Bonaz, B., Bouma, G., Calabrò, A., Carroccio, A., *et al.* (2013). Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders *Nutrients*, 5 , pp. 3839-3853, 10.3390/nu5103839.

- Cooper, B.T., G.K. Holmes, R., Ferguson, R.A., Thompson, R.N., Allan, W.T. (1981). Cooke  
Gluten sensitive diarrhea without evidence of celiac disease [letter] *Gastroenterology*, 81,  
pp. 192-194.
- Choi, YK., Johlin, FC., Summers, RW., Jackson, M., Rao, SS. (2003). Fructose intolerance : An  
under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* ; 98:1348-53.
- Dicke, WK., Weijers, NA., van der Kamer, JH. (1953) .Coeliac disease. The presence in wheat  
of a factor having a deliterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paedeiatr* . 42, 3442.
- Di Sabatino, A., Vanoli, A., Giuffrida, P., Luinetti, O. (2012) : The function of tissue  
transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* ;11:746–53.
- Dube, C., Rostom ,A., Sy ,R., Cranney ,A., Saloojee, N., Garritty ,C., Sampson ,M., Zhang ,L.,  
Yazdi ,F., Mamaladze ,V., Pan, I., Macneil, J., Mack ,D., Patel, D., Moher ,D. (2005). The  
prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations : a  
systematic review. *Gastroenterology*. Apr ,128(4 Suppl 1) ,S57-67.
- De Boissieu, D., Dupont C. (2005). Dermatite atopique de l'enfant et allergie au blé. *Rev Fr  
Allergol Immunol*; 45 : 411-415.
- Dutau, G., Rance, F., Juchet , A. (1995). Allergies alimentaires de l'enfant. Aspects nouveaux.  
*Rev Fr Allergol Immuno Clin*;35: 297-303.
- Dutau, G. (2002). "Arachide, fruits secs oléagineux : réalité clinique, conséquences sociales  
Peanuts and tree nuts : clinical reality and social consequences." *Revue française d'allergologie  
et d'immunologie clinique* vol. 42 : pp. 599-610.
- De Boissieu, D., Dupont C. (2009). Allergie au blé ou maladie cœliaque : comment faire la  
différence ? *Arch Pediatr*, 16 :873-875.
- De Boissieu, D. (2009). Quand le poids de l'enfant stagne : pensez au blé ! *Pediatrie pratique*,  
juin ;14 : 310-2.
- Eliakim, R., Sherer, DM. (2001). Celiac disease : fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*  
,51,3-7.
- Elli, L., Branchi, F., Tomba, C., Villalta, D., Norsa, L., Ferretti, F., et al. (2015). Diagnosis of  
gluten related disorders : Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J  
Gastroenterol*. 21 juin ; 21(23) :7110-9.
- Freeman, HJ., Chopra, A., Clandinin, MT., Thomson ,AB. (2011). Recent advances in celiac  
disease. *World J Gastroenterol*. 17,2259-2272.

- Ferguson, A., Arranz, E., O'Mahony, S. (1993) . Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut* ,34,150-1.
- F.A.O. (2009). Perspectives des récoltes et situation alimentaire, N° 1,44 p.
- Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi ,T., Not ,T., Colletti R.B., Dragos, S., al. (2003). Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States : a large multicentre study. *Arch Intern Med*, 163 , 286-292.
- Godat, S. (2013). Maladie coeliaque : état des lieux. *Gastroentérologie* ,396 ,1584-1589.
- Gujral, N., Freman ,HJ.,Thomson, ABR. (2012). Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* ,18(42) ,6036-59.
- Giersiepen, K., Lelgemann, M., Stuhldreher, N., Ronfani, L., Husby, S., Koletzko, S., et al. (2012). Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* ,54(2),229-41.
- Green, PH., Cellier, C. (2007). Celiac disease. *New Engl J Med* ,357,1731-43.
- Gee, S. (1888).On the celiac affection. *St Bartholomews Hosp. Rep*: 24:17-20.
- Guillet, MH., Guillet, G. (1996). Enquête allergologique chez 251 malades atteints de dermatite atopique modérée ou sévère. *Ann Dermatol Venereol* ;123:157–64.
- Gibson, PR., et al. (2013). Functional bowel symptoms and diet. *Intern Med J* ;43 :1067-1074.
- Guandalini, s., et al. (2015). Non celiac Gluten Sensitivity or Wheat Intolerance Syndrome ? *J Pediatr* ;166 :805-811.
- Hoffenberg, EJ., Emery, LM., Barriga, KJ., Bao, F., Taylor, J., Eisenbarth, GS., et al. (2004). « Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. » *Pediatrics* , 113 ,1254-9.
- Hoffenberg, EJ. (2005). Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* ; 128: S98–S103.
- Husby, S et al. (2012). European Society for Pediatric, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 54(1), 136-60.
- Ho-Yen, C., Chang ,F., van der Walt ,J., Mitchell ,T., Ciclitira ,P.( 2009). Recent advances in refractory coeliac disease: a review. *Histopathology*. 54,783–795.

- HAS. (2008). « Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie coéliquaie ? ».
- Howell, M.D., Austin, R.K., Kelleher, D. (1986). An HLA-D region restriction length polymorphism associated with celiac disease ,J. Exp. Med ;164 ,333-339.
- Hischenhuber, C., Crevel, R., Jarry, B., Ma'kis, M., Moneret-Vautrin, DA., Romano, A., et al. (2006). Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* ; 23:559–75.
- Johnson, TC., Diamond, B., Memeo, L., et al. (2004). Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* ;2:888-894.
- Julio, C., Bai , Fried, M., Gino, Corazza, R., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C., Greco, L., Cohen, H., Ciacci, C., Fasano, A., González, A., Justus, H., Krabshuis, A., LeMair, JJacques Gonvers . (2012). Maladie coéliquaie, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, WGO Global Guidelines Celiac disease (long version
- Kaukinen, K., Partanen, J., Maki, M., Collin, P. ( 2002). HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* ;97:695-699.
- Kurppa, K., Collin, P., Mäki, M., et al. ( 2011). Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* ; 5: 83–90.
- Kasarda, DD., Autran, J., Lew, EJ-L., et al. (1983). N-Terminal amino acid sequences of w-gliadins and w-secalins. Implications for the evolution of prolamin genes. *Biochim Biophys Acta* ;747 :138–50.
- Kanerva, Päivi. (2011). Immunochemical analysis of prolamins in gluten-free foods. Helsinki, Finland : Department of Food and Environmental Sciences, University of Helsinki.
- Kay, AB. (2001). Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* ; 344 :109-13.
- Kushimoto, H., Aoki, T. (1985). Masked type 1 wheat allergy. Relation to exercise-induced anaphylaxis. *Arch Dermatol* ;121:355–60.
- Lionetti, E., Catassi, C. (2011). New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol.* 30,219–231.
- Lamireau, T., Clouzeau, H. (2013), Epidémoilogie de la maladie coéliquaie ,pathologie *Biologie*,61(2),e1-e4.
- Ludvigsson, JF., Leffler, DA., Bai, JC., Biagi, F., Fasano, A., Green, PH., Hadjivassiliou, M., Lamireau, T., Clouzeau, H. (2013). Epidémoilogie de la maladie coéliquaie ,pathologie *Biologie*,61(2),e1-e4.

- Leffler, D., Scuppan, D. (2010). Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* ; 105: 2520-4.
- Ludvigsson, JF., Michaelsson, K., Ekbom, A., et al. (2007). Celiac disease and the risk of fractures—a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* ,25 ,273-85.
- Ludvigsson, JF., Bai, JC., Biagi, F., Card, TR., Ciacci, C., Ciclitira, PJ., et al. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* ;63(8):1210–28.
- Lerner, A. (2010). New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmunity Reviews*, 9,144-147.
- Lionetti, E., Gatti, S., Pulvirenti, A., Catassi, C. (2015). Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* ;29(3):365–79.
- Leffler, D., Schuppan, D., Pallav, K., Najarian, R., Goldsmith, JD., Hansen, J., et al. (2013). Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* ;62(7):996–1004.
- Ludvigsson, J., Leffler, D., Bai, JC., et al. (2012). The Oslo definitions for coeliac disease-related terms. *Gut* Feb 16 [Epub ahead of print].
- Lohi, S., Mustalahti, K., Kaukinen, K., Laurila, K., Collin, P., Rissanen, H., et al. (2007). Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*, 26,1217-25.
- Lack, G. (2012). Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* ; 129:1187-97.
- Marsh, MN., Johnson, W. M, Rostami, K. (2015). Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber’s sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* ;8(2):99–109.
- Marasco, G., Di Biase, AR., Schiumerini, R., Eusebi, LH., Iughetti, L., Ravaioli, F., et al. (2016). Gut Microbiota and Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2 Jan .
- Mary, M., Niewinsky, M. S. (2008). Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc*, 108 ,661-672.
- Mooney, PD., Kurien, M., Evans, KE., Rosario, E., Cross, SS., Vergani, P., et al. (2016). Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* ;150(5): 1125–34.
- Meyer, D., Stavropoulos, S., Diamond, B., et al. (2001). Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* , 96 ,112–9.

- Marsh, MN. (1992) .Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology* ;102(1):330–54.
- Malamut, G., Cellier, C. (2013). [Clinical manifestations of adult celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. Juin ,61(3) ,e47-51.
- Mouterde, O., Ben Hariz, M., Dumant, C. (2008). Le nouveau visage de la maladie coeliaque. *Archives de Pédiatrie*, 15,501-503.
- Malamut, G., Cellier, C. (2010). Maladie cœliaque, *La Revue de Médecine Interne*.
- Montalto, M., Curigliano, V., Santoro, L. (2006) : Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol*. 12:187–191.
- Majamaa, H., Moisio, P., Holm, K et al. (1999) . Wheat allergy : diagnostic accuracy of skin prick.
- Matsuo, H., Morita, E., Tatham, AS., Morimoto, K., Horikawa, T., Osuna, H., et al.(2004). Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exerciseinduced anaphylaxis. *J Biol Chem*; 279:12135-40.
- Moneret-Vautrin, DA., Kanny, G., Guerin, L., Flabbee, J., Lemerdy, P. (2000). Le syndrome des allergies alimentaires multiples. *Allergie Immunol*;32:12–5.
- Moneret-Vautrin, DA.(1998). Dermatite atopique de l’adulte... et allergie alimentaire ! *Alim’Inter*;3:10–1.
- Molkhou, P. (2016). La sensibilité au gluten non maladie cœliaque. Où en sommes-nous en 2016 ? *Rev Fr Allergol* ;56 : 556-6111.
- Monneret-Vautrin, D. (2000). Atopieetallergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* ;40:466-72.
- Molina-Infante, J., et al. (2015). Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 41(9): p. 807-20.
- Maître, S., Maniu, C-M., Buss, G., Maillard, M.H., Spertini, F., Ribl, C. (2014). Allergie ou intolérance alimentaire ? *Rev Med Suisse* ; 10 : 846-53.
- Nachman, F., del Campo, MP., González , A., Corzo, L., Vázquez ,H., Sfoggia ,C., et al. (2010). Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* ,42 (10),685–91.



- Nion-Larmurier, Cosnes, J .(2009) .maladie cœliaque, Gastroenterologie Clinique et Biologique 33-508-517.
- Niewinski, MM. (2008). Advances in celiac disease and gluten-free diet. J Am Diet Assoc ;108(4):661–72.
- Niggemann, B., Reibel, S., Roehr, CC et al. (2001). Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol; 108 : 1053-1058.
- Nagler-Anderson, C. (2000). Tolerance and immunity in the intestinal immune system. Crit Rev Immunol ;20 : 103-20.
- Oberhuber, G., Granditsch, G., Vogelsang, H. (1999). The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol ;11(10):1185–94.
- Osborne, T. (1907). The proteins of the wheat kernel. Washington DC :Carnegie Inst ;1907, 84.
- Olives, J.P . (2013) . la maladie cœliaque, post'U,13,20.
- Pulido, OM., Gillespie, Z., Zarkadas, M., et al. (2009). Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. Adv Food Nutr Res ; 57: 235-85.
- Pinto-Sanchez, MI., Verdu, EF., Gordillo, MC., Bai, JC., Birch, S., Moayyedi, P., et al. (2015). Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. Can J Gastroenterol Hepatol ;29(2): 104–10.
- Paulley, L.M. (1954). Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea : Br. Med. J ; 1318-1321.
- Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Mikkola J, Kakkinen N, et al.(2001). Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingest wheat. J Allerg Clin Immunol; 108:634–8.
- Rampertab, SD., N. Pooran, P., Brar, P. Singh, PHR., Green. (2006). « Trends in the presentation of celiac disease. » Am J Med 2006 ,119 ,355.e9-14.
- Raivio, T., Kaukinen, K., Nemes, E., et al. (2006). Self transglutaminase-based rapid celiac disease antibody detection by a lateral flow method. Aliment Pharmacol Ther ,24 ,147–54.

- Raivio, T., Korponay-Szabo, I., Collin, P., et al. (2007). Performance of a new rapid whole blood celiac test in adults patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis* ,39 ,1057–63.
- Roston, A., Dubé, C., Cranney, A., et al. (2005). The diagnostic accuracy of serologic test for celiac disease : a systematic review. *Gastroenterology* , 128, S38–S46.
- Rostami, K., Kerckhaert, J., Tiemessen, R., von Blomberg, BM., Meijer, JW., Mulder, CJ. (1999). Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* ;94(4):888–94.
- Republic of Argentina. National Ministry of Health. (2011). [Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of celiac disease. Detection and National Celiac Disease Control. Official Gazette No. 32148]. May.
- Rashid, M., Lee, J. (2016). Tests sérologiques dans la maladie coéliquaue. *Can Fam Physician*. Janv ;62(1):e11-7.
- Rewers, M. (2005). Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* ; 128: S47-S51.
- Roehr, CC., Reibel, S., Ziegert, M et al. (2001). Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 107 : 548-553.
- Räsänen, L., Lehto, M., Turjanmaa, K., Savolainen, J., Reunala, T. (1994). Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy*;49: 871-6.
- Rudd, P., Manuel, P., Walker-Smith, J.(1981). Anaphylactic shock in an infant after feeding with a wheat rusk. A transient phenomenon. *Postgrad Med J*;57:794–5.
- Rashid, M., Warren, R.E., Burrows, V. (2006). "The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease : results of a national survey." *J. Hum. Nutr. Dietet.* vol. 19 : pp. 41-49.
- Sakula, J., Shiner, M. (1957). Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet Lond Engl.* 2 nov ,273(7001),876-7.
- Saibeni, S., Lecchi, A., Meucci ,G., et al. (2005). Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis : role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* ,3 ,574–80.
- Sampson, HA. (2003). Food Allergies. *J Allergy Clin Immunol* ,111,540-547.

- Sapone, A., Bai, J.C., Ciacci, C., et al. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* , 10: 13.
- Sollid, L., Markussen, G., Ek J. (1989). Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ-alpha/beta heterodimer : *J. Exp.Med.* ;169 : 345-350.
- Sugai, E., Nachman, F., Vázquez, H., González, A., Andrenacci, P., Czech, A., et al. (2010) Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* ;42(5):352–8.
- Scott, EM., Gaywood, I., Scott, BB. (2000). British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* ,46 (Suppl 1),i1–8.
- Sjoberg, K., Wassmuth, R., Reichstetter, S., et al. (2000). Gliadin antibodies in adult insulin-dependent diabetes – autoimmune and immunogenetic correlates. *Autoimmunity* ,32 ,217–28.
- Sugai, E., Vázquez, H., Nachman ,F., et al. (2006). Accuracy of testing for antibodies to synthetic deamidated gliadin peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 4,1112–7.
- Sugai, E., Moreno, ML., Hwang, HJ., et al. (2010). Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* ,16,3144-52.
- Shewry, PR., Halford, NG. (2002). Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *J Exp Bot* ; 53 : 947–58.
- Sampson, HA. (2001). Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*; 107 : 891-896.
- Sicherer, S.H., Anne Munoz-Furlong., Hugh, A., Sampson. (2003). "Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digital dial telephone survey : A 5 year follow-up study." *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* vol. 112(No. 6) : pp. 1203-1207.
- Sverker, A., Hensing, G., Hallert, C. (2005). ""Controlled by food" - lived experiences of coeliac disease." *J. Hum. Nutr. Dietet.* Vol ; 18 : pp ; 171-180.
- Sapone, A., Leffler, DA., Mukherjee, R. (2012). Non-celiac gluten sensitivity. Where are we now in 2015 ? *Pract Gastroenterol* 2015 ;39 :40-8.
- Sapone A, Leffler DA, Mukherjee R. (2015). Non-celiac sensitivity . where are we now in 2015 ? *Pract Gastroenterol* ; 39 : 40-8.
- Thompson, T. (2008) . *The gluten-free nutrition guide.* McGraw-Hill Edition, USA, 245p.

- Tully, MA. (2008). Pediatric celiac disease. *Gastroenterol Nurs.* ;31:132-140 ,quiz 141-142.
- Tkoub, E.M. (2008). Maladie cœliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* ; 48 , 27-31.
- Tanabe S. (2008). Analysis of food allergen structures and development of foods for allergic patients. *Biosci Biotechnol Biochem*; 72: 649-59.
- Tatham, AS., Shewry, PR. (2008). Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy*; 38:1712-26.
- Tonutti, E., et al. (2015). Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev* ;13 :472-476.
- Takizawa, T., Arakawa, H., Tokuyama, K., Morikawa, A. (2001). Identification of allergen fractions of wheat flour responsible for anaphylactic reactions to wheat products in infants and young children. *Int Arch Allergy Immunol*; 125:51–6.
- Tovoli, F., Masi, C., Guidetti, E., Negri, G., Paterini, P., Bolondi, L.(2015). Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases*;3:275-84.
- Ukkola, A., Markku Mäki, Kalle Kurppa, Pekka Collin, Heini Huhtala, Leila Kekkonen et Katri Kaukinen. (2011). "Diet Improves Perception of Health and Well-being in Symptomatic, but Not Asymptomatic, Patients With Celiac Disease." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* vol. 9 : pp. 118-123.
- Ukkola, A. (2012). *The Burden of Coeliac Disease. The perspectives of Patients, Health Care System and Society.* School of Medicine Tampere Finland, University of Tampere : 87.
- Ventura, A., Magazzu, G., Greco, L. (1999). SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* ,117 , 297–303.
- Volta, Umberto, et al. (2013). Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cellular & Molecular Immunology.* Vol. 10, pp. 383-392.
- Varjonen, E., Vainio, E., Kalimo, K.(2000). Antigliadin IgE–indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. *Allergy*;55:386–91.
- Vichyanond, P., Visitsuntorn, N., Tuchinda, M. (1990) Wheat-induced anaphylaxis. *Asian Pac J Allergy Immunol*;8:49–52.

-Volta, U., De Giorgio, R. (2013). New understanding of gluten sensitivity : questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* ;10 :383-92.

-Volta, U., Caio, G., Tovoli, F., De Giorgio, R. (2013). Non-celiac gluten sensitivity : questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* ; 10 :383-92.

-Verdu, E.F., D. Armstrong, J.A. (2009). Murray Between celiac disease and irritable bowel syndrome : the “no man's land” of gluten sensitivity  
*Am J Gastroenterol*, 104, pp. 1587-1594

-Weile, B., Hansen, BF., Hägerstrand, I., et al. ( 2000). Interobserver variation in diagnosing coeliac disease. A joint study by Danish and Swedish pathologists. *APMIS* ; 108: 380-4.

-West, JH., Logan, RF., Hill, PG., Khaw, KT. ( 2007). The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* ;5:59-62.

-Woychik, J., Boundy, J., Dimler, R. (1961). Starch gel electrophoresis of wheat gluten proteins with concentrated urea. *Arch Biochem Biophys* ; 94 :477-82.

-Wieser, H., Seilmeier, W., Belitz, HD. (1994). Quantitative determination of gliadin subgroups from different wheat cultivars. *J Cereal Sci* ;19 :149-55.

-Wieser, Herbert. (2007). Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology*. Vol. 24, pp. 115-119.

-Wäfler Gassmann, M. (2013). Alimentation et maladie cœliaque. Février . [www.sge-ssn.ch/media/ Feuille d'info alimentation et maladie cœliaque 2015](http://www.sge-ssn.ch/media/Feuille_d'info_alimentation_et_maladie_coeliaque_2015).

-Van Heel ,DA., West, J. (2006). Recent advances in coeliac disease. *Gut*. Jul , 55(7) ,1037-46.

-Young, E., Stoneham, MD., Petruckevitch, A., et al. (1994). A population study of food intolerance. *Lancet* ; 343 :1127-30.

-Zarkadas, M., Cranney, A., Case, S., Molloy, M., Switzer, C., Graham, I.D., Butzner, J.D., Rashid, M., Warren, R.E et Burrows, V. (2006). "The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey." *J. Hum. Nutr. Dietet.* vol. 19: pp. 41-4.

-Zuberbier, T., et al. (2004). Prevalence of adverse reactions to food in Germany -a population study. *Allergy*. 59(3) : p. 338-45. 2.

# *Annexes*

**Annexe (I) : Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten**

**(Cegarra, 2006)**

<b>Aliments</b>	<b>Autorisés</b>	<b>Interdits</b>
<b>Laits</b>	Entier, demi-écrémé, écrémé, lait croissance, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT Lait de chèvre et brebis Lait fermenté nature	Laits parfumés
<b>Dérivés du lait</b>	Yaourts, suisses, fromages blancs nature et aromatisés Fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés	Yaourts aux fruits Fromages à tartiner et fromage fondus Desserts frais lactés Desserts lactés à base de céréales
<b>Viandes</b>	Fraîche Surgelée au naturel Conserve au naturel	Cuisinée (du traiteur, surgelée, en conserve) Viande panée
<b>Produits de la mer</b>	Poissons frais, salés, fumés Poissons surgelés au naturel Poissons en conserve : au naturel, à l'huile Crustacés et mollusques	Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)
<b>Œufs</b>	Tous autorisés	
<b>Matières grasses</b>	Beurre, margarine, huile, crème fraîche, suif, graisse d'oie	Matières grasses allégées
<b>Féculents, farineux et céréales</b>	Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide Fécule de pomme de terre Riz et ses dérivés Légumes secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs Soja et farine de soja Châtaignes et leurs farines (pures) Maïs et dérivés : fécule de maïs, semoule, germes, grains Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison Millet et dérivés : semoule Manioc et dérivés : tapioca, crème de tapioca Sorgho Igname Patate douce Topinambour Extrait de malt Amidon issu d'une céréale autorisée	Pommes de terre cuisinés du commerce en boîte ou surgelées Autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées ou en conserves), chips, purée en flocons Blé et ses dérivés : farine, semoule, couscous, pâtes alimentaires, tous les produits de boulangerie, pain de mie, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure Orge et dérivés Seigle et dérivés Céréales soufflées Triticale Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée

**Igname** : plante tropicale de la famille des dioscoréacées, dont on mange le rhizome.

**Manioc** : arbrisseau tropical dont la racine sert à faire le tapioca (fécule extraite de la farine de manioc).

**Millet** : plante de la famille des graminées.

**Sarrasin** : céréale de la famille des polygonacées Sorgho : graminée alimentaire et fourragère des régions chaudes.

**Suif** : graisse de certains ruminants.

**Topinambour** : plante à tubercules alimentaires, de la famille des composées.

**Traiteur** : restaurateur qui prépare des plats cuisinés ou des repas sur commande et en assure éventuellement la livraison.

**Triticale** : hybride de seigle et de blé.

**Viande panée** : viande enrobée de chapelure, puis cuite et grillée.



**Annexe II (suite) : Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten**

**(Cegarra, 2006)**

<b>Aliments</b>	<b>Autorisés</b>	<b>Interdits</b>
<b>Légumes</b>	Tous les légumes verts : frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel	Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés Potage et soupe en sachet ou en boîte
<b>Fruits frais, fruits oléagineux</b>	Tous autorisés frais, en conserve, confits Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature + sel Olives	Figues sèches en vrac
<b>Produits sucrés</b>	Sucre de betterave, de canne blanc et roux, fructose, caramel liquide Miel, confiture et gelées pur fruit, pur Sucre Pâtes de fruits Cacao pur	Sucre glace Dragées Nougats Chewing-gum Autres chocolats et friandises
<b>Desserts</b>	Sorbets de fruits	Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte Dessert glacé Préparations industrielle en poudre pour dessert lacté (crème, flan)
<b>Boissons</b>	Eau du robinet Eaux minérales et de source Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, sodas au cola	Poudre pour boissons
<b>Divers</b>	Fines herbes Epices pures sans mélange Cornichons, Levure du boulanger Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé	Condiments et sauces Moutarde Levure chimique Epices en poudre
<b>Produits infantiles</b>	Aliments lactés diététiques 1er et 2e âge Farine et aliments en petits pots portant la mention : sans gluten	

### Annexe (III) :

#### Liste d'éviction de la farine de blé

Supprimer de l'alimentation tous les produits comportant les mentions suivantes : blé, froment (blé tendre), épeautre (blé d'espèce rustique), orge, avoine, seigle, amidon, amidon modifié et matières amylacées non précisées.

	Aliments permis	Aliments interdits
Céréales et farineux	Maïs, riz, soja, sarrasin, manioc, quinoa et leurs dérivés (amidon, farine, fécule, crème, semoule). Tapioca, « fleur de maïs » (maïzena), pommes de terre fraîches, précuites sous vide, frites surgelées, chips. Fécule de pomme de terre.	Blé, orge, avoine, seigle, froment, épeautre et leurs dérivés (amidon, farine, semoule, flocons). Pâtes, raviolis, gnocchis. Pain, pain de mie, pain complet, biscotte, chapelure, pain d'épices. Les autres produits « maïzena ». Toutes les pâtisseries commerciales (biscuits salés et sucrés), pâtes à tarte, quiche, pizza, tourtes, pâtés, crêpes, purée en flocons, pommes dauphines, céréales. Cas particulier : pain azyne, hosties
Produits laitiers	Lait entier, demi-écrémé, écrémé, en poudre, concentré sucré. Yaourts, fromages frais, petits suisses naturels, sucrés ou aux fruits Fromages cuits : Gruyère, Comté, Cantal, Hollande, Bombel, Saint-Paulin, Tome. Fromages fermentés : Camembert, Brie, Coulommiers.	. Certaines préparations industrielles à base de lait : flans, crèmes, laits gélifiés. Certains fromages à tartiner.
Viandes poissons œufs	Viandes fraîches, surgelées, au naturel, conserves au naturel. Jambon blanc, cru, bacon, épaule, poitrine salée, fumée, rillettes, confit, foie gras naturel. Poissons frais, surgelés non cuisinés, non panés. Coquillages, crustacés, mollusques. Œufs	Préparation panée, en beignets, en croûtes, plats cuisinés, pâtés et galantines, saucissons secs, cuits à l'ail, salami, cervelas, chorizo, boudin noir et blanc. Purée, mousse de foie gras. Farces industrielles. Quenelles de viandes ou de poissons.
Légumes Fruits	Frais et secs, surgelés non cuisinés, conserves au	Figues farinées.

	naturel. Frais, cuits, en compote, surgelés. Fruits secs, marrons au naturel	
Produits sucrés	Sucre, confitures et gelées pur fruits, pur sucre, sirop de fruits, miel, caramel liquide, bonbons acidulés, cacao pur	Nougat, dragées, chocolat, poudres chocolatées, sucre glace .
Matières grasses	Huiles, beurre, Végétaline, saindoux, crème fraîche	Beurre allégé, crème allégée, margarine
épices et condiments	Épices fraîches et surgelées (sel, poivre en grains, ail, oignon, persil). Vinaigre, cornichon.	Poivre moulu, épices moulues, moutarde.
Boissons	Eau plate, gazeuse, jus de fruits, sodas, limonade. Café, thé, chicorée, infusions avec plantes entières. Vin, apéritifs, alcool, digestifs (compris whisky, vodka, gin).	Bière, panaché, boissons et infusions en poudre.
Autres	Levure de boulanger.	Levure chimique .