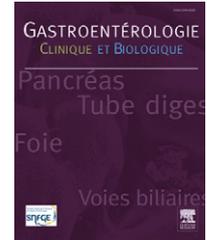




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



GASTROENTEROLOGIE

La maladie cœliaque en 2009 : un futur sans régime ?

Celiac disease in 2009: A future without gluten-free diet?

G. Malamut^{a,b,c}, B. Meresse^{a,b}, C. Cellier^{a,b,c}, N. Cerf-Bensussan^{a,b,*}

^a Université Paris-Descartes, Paris, France

^b Inserm U793, faculté de médecine, université Paris-Descartes, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France

^c Service d'hépatogastroentérologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France

Disponible sur Internet le 13 août 2009

Résumé La maladie cœliaque est une entéropathie apparentée aux maladies autoimmunes provoquée par l'ingestion de gluten chez des patients génétiquement prédisposés. Sa prévalence est estimée à 1% en Europe et aux États-Unis. Sa présentation clinique est extrêmement protéiforme et son diagnostic repose sur la présence d'anticorps sériques spécifiques et d'une atrophie villositaire intestinale. Le traitement repose sur un régime sans gluten, à vie, qui permet de prévenir les complications osseuses, auto-immunes et malignes. La pierre angulaire de sa physiopathogénie est l'interaction des peptides du gluten avec les molécules HLA DQ2/8, principal facteur génétique, qui conduit à l'activation des lymphocytes T CD4+ dans le chorion. Des mécanismes complémentaires participent à la rupture de la tolérance au gluten impliquant notamment l'interleukine-15 qui est impliquée dans l'activation/expansion des lymphocytes présents dans l'épithélium à l'origine des redoutables complications lymphomateuses. Les contraintes liées au régime qui serait mal suivi par 50% des patients suscitent une forte demande de traitement alternatif. De nombreuses stratégies ont été identifiées pour prévenir la reconnaissance des peptides du gluten par le système immunitaire. Leur efficacité, mais surtout leur innocuité, doivent être évaluées, l'approche la plus prometteuse paraissant à ce jour l'administration orale d'enzymes digérant le gluten.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Celiac disease is an enteropathy related to autoimmune diseases induced by gluten in genetically predisposed individuals. Its prevalence is of 1% in Europe and United States. Its clinical presentation is extremely various and diagnosis relies on the detection of specific serum antibodies and on the demonstration of intestinal villous atrophy. Treatment relies on a life-long gluten free diet which prevents bone, autoimmune and malignant complications. The keystone of its pathogenesis is the interaction of gliadin peptides with HLA DQ2/8 molecules, the main genetic risk factor, which induces the activation of CD4+ T-cells in the lamina propria. Yet, complementary mechanisms are necessary to provoke the loss of tolerance to gluten which involves the cytokine IL-15 responsible of the activation/expansion of intraepithelial lymphocytes,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nadine.cerf-bensussan@inserm.fr (N. Cerf-Bensussan).

a hallmark of the origin of the severe lymphomatous complications. The burden of the gluten-free diet leads to a strong demand for alternative treatments. Numerous strategies have been identified to prevent the recognition of gliadin peptides by the immune system. Their efficiency and safety remained to be evaluated, the most attainable strategy today being oral therapy by enzymes able to eliminate gluten immunogenicity.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Contexte historique

La maladie cœliaque est la conséquence de l'un des premiers changements environnementaux associés à la civilisation humaine, le développement, il y a 10 000 ans, de l'agriculture dans le croissant fertile et l'introduction des céréales dans l'alimentation humaine. Le rôle de l'alimentation est déjà évoqué par Aratée de Capadocce, qui décrit à Rome vers la fin du premier siècle après Jésus Christ les manifestations les plus typiques de la maladie, diarrhée chronique, distension abdominale, cachexie progressive et reconnaît l'origine intestinale (cœliaque) de la maladie en lui donnant son nom. Ce nom est conservé par Samuel Gee, un pédiatre anglais qui décrit de nouveau la maladie en 1880. C'est finalement au cours des années 1950 que le rôle déclenchant des protéines de stockage des céréales (collectivement appelées gluten) est reconnu par William Dicke, un jeune pédiatre hollandais qui associe les symptômes à la consommation de pain et de produits céréaliers dérivés du blé, de l'orge et du seigle et propose le premier, et à ce jour, unique traitement de la maladie, le régime sans gluten [1].

Depuis, de nombreuses pièces du puzzle physiopathogénique de la maladie cœliaque ont été assemblées, apportant simultanément de nouveaux outils pour appréhender son diagnostic et améliorer sa prise en charge. En 1957, le développement de la capsule de Crosby permet à Margot Shiner d'examiner des biopsies duodénales et de démontrer l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes [2]. Confirmant les observations autopsiques pionnières de Samuel Gee, elle explique les symptômes cliniques de malnutrition et simultanément fournit le premier test diagnostique de la maladie, test qui reste à ce jour nécessaire pour affirmer le diagnostic et aider au suivi des patients. La description histologique de la maladie cœliaque est complétée en 1971 par Ann Ferguson qui met en lumière l'augmentation massive des lymphocytes intraépithéliaux [3]. Au début des années 1960, les études familiales suggèrent la contribution de facteurs génétiques de prédisposition [4]. Leur rôle clé est établi par la démonstration d'une concordance de plus de 75% entre jumeaux monozygotes, 20% entre jumeaux dizygotes et 10% entre apparentés du premier degré [5]. Dans les années 1970, la détection d'anticorps sériques contre le gluten et contre un auto-antigène identifié ultérieurement avec une enzyme, la transglutaminase tissulaire II fournit de nouveaux outils diagnostiques [6]. Le développement de ces tests sérologiques et leur utilisation dans des études épidémiologiques de criblage au cours des années 1990 révèlent la prévalence inattendue de la maladie cœliaque (0,3 à 1% en Europe et aux États-Unis) et transforment la mala-

die cœliaque longtemps considérée comme une affection rare de l'enfant en une maladie fréquente susceptible de se révéler à tout âge [7,8]. L'utilisation de ces tests permet aussi d'objectiver l'extrême variabilité de sa présentation clinique, tant dans l'intensité des symptômes avec de nombreuses formes paucisymptomatiques ou silencieuses, que dans leur nature, avec de nombreux cas révélés ou associés à manifestations extradigestives [8,9]. Ces tests ont aussi permis d'authentifier les complications de la maladie cœliaque, maladies auto-immunes observées chez environ 20% des patients [10] et cancers digestifs, en particulier des lymphomes, dont le risque surévalué dans les premières études reste néanmoins accru par rapport à la population générale [11]. La mise en évidence d'anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène alimentaire causal et contre un auto-antigène apporte par ailleurs les premières indications du rôle du système immunitaire dans la physiopathogénie de la maladie. Cette hypothèse est rapidement confortée par la démonstration d'une forte liaison génétique avec le complexe des gènes majeurs d'histocompatibilité (HLA). Dans les années 1990, l'identification du principal facteur de risque génétique avec les gènes codant pour les chaînes α β de la molécule HLA-DQ2 [12] ou plus rarement -DQ8 puis la démonstration du rôle de ces molécules dans l'activation des lymphocytes TCD4+ intestinaux par les peptides dérivés du gluten [13,14] représentent des étapes décisives dans la compréhension de la physiopathogénie de la maladie cœliaque en établissant le lien entre le facteur environnemental déclenchant et le principal facteur génétique de prédisposition. Ces travaux ont aussi fait de la maladie cœliaque un modèle pour comprendre le rôle des molécules HLA dans la pathogénie des maladies humaines. Néanmoins, le puzzle physiopathogénique reste incomplet. Les études les plus récentes tentent d'identifier les mécanismes à l'origine de certaines des manifestations et complications de la maladie cœliaque ainsi que les facteurs génétiques et environnementaux susceptibles d'expliquer l'extrême variabilité de l'âge d'entrée dans la maladie et de son expression clinique. Ces travaux sur la physiopathogénie sont suivis avec beaucoup d'intérêt par les patients. En effet, si le régime sans gluten représente un traitement sûr et sans risque pour la très grande majorité d'entre eux, il est très contraignant et donc souvent mal suivi et il existe une demande forte pour une alternative thérapeutique. La définition de nouvelles stratégies thérapeutiques s'avère, en outre, indispensable pour une sous-population de patients devenus réfractaires au régime sans gluten. Ces patients récemment individualisés pourraient représenter environ 5% des patients cœliaques et ont un pronostic sévère en particulier dans les

Tableau 1 Sensibilité et spécificité des marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque [31].

	Anti-endomysium (IgA)	Anti-transglutaminase (IgA)	Anti-gliadine (IgA)	Anti-gliadine (IgG)
Sensibilité (%)	86–100	77–100	55–100	57–78
Spécificité (%)	98–100	91–100	82–100	71–87

cas associés au développement de proliférations T clonales [15].

Diagnostic et suivi de la maladie cœliaque en 2009

La maladie cœliaque peut être définie comme une inflammation chronique de l'intestin grêle induite par une exposition alimentaire aux protéines du blé et des céréales apparentées chez des sujets prédisposés. Elle se situe à la frontière avec les maladies autoimmunes auxquelles elle est souvent associée et dont elle partage certains mécanismes. La définition des formes cliniques de maladie cœliaque a fortement évolué avec l'utilisation des tests sérologiques. La forme classique associant diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales est actuellement minoritaire [16] et les formes atypiques, paucisymptomatiques ou silencieuses, représentent désormais la majorité des cas diagnostiqués chez l'adulte [17]. En effet, le diagnostic de maladie cœliaque peut être évoqué devant une augmentation des transaminases [18], voire une hépatopathie sévère inexplicée [19], une anémie isolée [20], une aphtose buccale récidivante [20] ou encore des troubles fonctionnels intestinaux [21]. Il faut noter également qu'environ 30 % des patients nouvellement diagnostiqués aux États-Unis ont une surcharge pondérale [16]. Des manifestations extradiagnostiques sont également fréquemment révélatrices de la maladie telles qu'une déminéralisation osseuse diffuse ou des arthralgies. Ainsi, une maladie cœliaque asymptomatique a été observée chez 1 à 5 % des patients souffrant d'une ostéoporose idiopathique qui peut être la seule manifestation de la malabsorption intestinale du calcium et de la vitamine D [22]. Le risque de fractures au niveau des membres serait augmenté chez les malades cœliaques, en particulier chez les patients non encore diagnostiqués [23,24]. Parfois, seuls des troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carencielle, migraine ou ataxie) [25], voire une cardiomyopathie dilatée idiopathique [26], peuvent révéler la maladie. Les troubles de la reproduction (aménorrhée, infertilité, hypotrophie fœtale ou fausses couches à répétition) sont fréquents chez les patients cœliaques [27]. Ainsi, une maladie cœliaque méconnue a été détectée chez près de 1,2 % des femmes enceintes systématiquement dépistées et était responsable de fausses couches à répétition ou d'une hypotrophie fœtale dans plus de la moitié des cas [27]. La physiopathogénie de ces atteintes extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée. Elle pourrait être liée aux carences d'absorption et à des mécanismes autoimmuns. Il existe un risque accru de maladie cœliaque chez les apparentés au premier degré de malades cœliaques (10%), chez les patients atteints de dermatite herpétiforme ou d'autres maladies auto-immunes (diabète,

thyroïdite, cirrhose biliaire primitive, alopecie, psoriasis, vitiligo, ataxie...). En théorie, une maladie cœliaque, même latente est présente chez tous les patients ayant une dermatite herpétiforme. Les facteurs de susceptibilité HLA DQ2/DQ8 y ont d'ailleurs la même répartition que dans la maladie cœliaque [28].

Le recours aux tests sérologiques doit être facile qu'il s'agisse d'étayer le diagnostic de symptômes évocateurs, de clarifier l'origine de symptômes atypiques mais aussi de rechercher la maladie dans les groupes à risque, en particulier chez les apparentés du premier degré, et chez les patients atteints de maladies autoimmunes. La sensibilité et la spécificité des anticorps cœliaques, antigliadine, anti-endomysium [29] et antitransglutaminase sont mentionnées dans le Tableau 1. L'utilisation de la transglutaminase humaine pour l'élaboration des kits de détection a permis d'augmenter leur sensibilité et spécificité [30]. Il est actuellement recommandé de chercher les anticorps antitransglutaminase et anti-endomysium seuls ou conjointement dans le bilan d'une maladie cœliaque. Le recours aux anticorps IgG antigliadine est préconisé en cas de déficit en IgA (2 à 3 % des cœliaques) et chez les patients de moins de 18 ans [31]. Des tests basés sur la détection des anticorps antigliadine déamidée avec une très bonne sensibilité et spécificité sont en cours de développement [32–34]. Enfin, il serait également possible de détecter des dépôts d'IgA antitransglutaminase dans la muqueuse des patients cœliaques séronégatifs mais cette technique nécessite la réalisation de biopsies congelées peu réalisées en pratique courante [35]. Actuellement, des études se portent sur des tests plus pratiques comme les tests sérologiques salivaires [36] ou les tests réalisables au doigt [37] basés sur la détection des anticorps antitransglutaminase [38]. Dans tous les cas, le diagnostic doit être confirmé par la réalisation de biopsies duodénales indispensables avant la prescription d'un régime sans gluten à vie.

Au plan histologique, les lésions intestinales prédominent logiquement dans la partie proximale de l'intestin grêle, site où les protéines non digérées du gluten peuvent entrer en contact avec la muqueuse et stimuler la réponse immune. La classification de Marsh [39], modifiée par Oberhuber et al. [40], reconnaît désormais, à côté des lésions sévères classiques d'atrophie villositaire totale (Marsh IIIc), des lésions d'atrophie villositaire partielle, voire chez certains patients des lésions subtiles se résumant à une augmentation de la taille des cryptes et du nombre des lymphocytes intraépithéliaux (Marsh II), celle-ci pouvant même être isolée (Marsh I). Cette classification de Marsh a été prise en compte dans la définition des différentes formes de maladie cœliaque. Ainsi, les formes latentes, détectées chez des sujets à risque par les tests sérologiques, sont des formes asymptomatiques et sans atrophie villositaire mais souvent associées à une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (Marsh I) [8]. La distribution et l'intensité

des lésions histologiques sont souvent irrégulières, justifiant la réalisation de quatre à six biopsies pour assurer le diagnostic. L'hypothèse d'une corrélation entre la sévérité des lésions muqueuses et l'intensité du syndrome de malabsorption et des symptômes cliniques serait séduisante mais ne semble pas étayée par des études récentes à l'exception d'un âge de révélation plus tardif pour les formes avec atrophie villositaire partielle (Marsh IIIa) [41,42]. Il est cependant possible, qu'à terme, l'utilisation de techniques comme la vidéo-capsule permette de mieux apprécier l'étendue et l'intensité des lésions intestinales et de ce fait d'établir des corrélations plus pertinentes avec la gravité des symptômes cliniques. Dans un certain nombre de cas douteux devant une entéropathie mal comprise et alors que les sérologies sont négatives, il peut être utile d'appuyer le diagnostic sur une étude des groupes HLA. Celle-ci a essentiellement une valeur prédictive négative. En effet, la détection d'un haplotype à risque (HLA DQ2/8) ne permet pas d'affirmer le diagnostic de maladie cœliaque compte tenu de leur grande fréquence dans la population générale (~35%) mais leur absence permet d'éliminer ce diagnostic.

Le seul traitement actuel de la maladie cœliaque est un régime sans gluten strict à vie. Ce régime permet chez la grande majorité des patients la guérison des symptômes digestifs [20] mais également la régression de manifestations extradiigestives telles que la déminéralisation osseuse [43,44] ou la cytolysse hépatique [19]. Ce régime ne permet pas de guérir des maladies auto-immunes établies comme un diabète de type I où les lésions tissulaires au moment du diagnostic sont irréversibles mais son efficacité pour prévenir leur apparition chez les patients symptomatiques a récemment été montrée [10]. Ce régime permet aussi de prévenir l'apparition d'une ostéopénie/ostéoporose [43] et les complications malignes [45–47]. La disparition spontanée de l'atrophie villositaire a été montrée chez un petit nombre de patients adultes diagnostiqués dans l'enfance et ayant repris un régime normal bien toléré cliniquement. Cependant, la persistance d'une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et souvent de sérologies positives ne permet pas chez ces patients de conclure à une restauration complète de la tolérance au gluten mais plutôt au retour vers une forme latente de maladie cœliaque nécessitant un suivi à long terme pour vérifier l'absence de rechute ou complications [48]. Dans cette étude, la majorité des sujets restés asymptomatiques malgré le régime normal avaient une atrophie villositaire sévère très souvent associée à une ostéopénie, qui a conduit à restaurer un régime sans gluten. En effet, bien que le risque de fractures, de complications autoimmunes ou malignes chez les patients silencieux ne soit pas établi précisément, la prescription d'un régime sans gluten est actuellement considérée comme nécessaire en cas d'atrophie villositaire pour en réduire le risque potentiel. En l'absence d'atrophie villositaire histologique (maladie cœliaque latente), la prescription du régime sans gluten est débattue [48].

Le régime sans gluten strict, s'il est très efficace, reste néanmoins difficile à observer pour beaucoup de patients et on estime qu'il serait mal suivi dans 50% des cas [49]. La qualité de son suivi peut être vérifiée en s'appuyant sur les tests sérologiques qui doivent se négativer. Néanmoins, une négativité de ces tests ne permet pas d'éliminer des erreurs

occasionnelles ou mineures qui peuvent suffire à entretenir les lésions intestinales. Il est de bonne règle de vérifier après un an de régime sans gluten l'efficacité de celui-ci par des biopsies intestinales qui permettent de contrôler la repousse villositaire. Chez la majorité des sujets, une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux persiste pendant plusieurs années, suggérant que l'éviction de l'antigène causal ne permet pas d'interrompre complètement la stimulation du système immunitaire intestinal et soulignant encore les liens de la maladie cœliaque avec l'autoimmunité. Ce contrôle biopsique associé à un bilan exhaustif est indispensable en cas de persistance ou de reprise des symptômes chez un patient suivant apparemment correctement son régime. En effet, un petit nombre de patients, estimé à environ 5%, développe, soit d'emblée, soit secondairement après un intervalle de plusieurs années, une résistance au régime sans gluten. La survenue d'une telle résistance fait redouter la survenue d'une complication maligne, lymphome ou adénocarcinome. En l'absence de tumeur maligne avérée, et s'il existe une atrophie villositaire, il s'agit d'une sprue réfractaire. Plusieurs travaux récents ont permis de distinguer deux situations. Dans la sprue dite de type II, la population normale de lymphocytes intraépithéliaux T+CD8+ est remplacée par une population anormale de lymphocytes intraépithéliaux qui peut être identifiée sur la perte très caractéristique de certains marqueurs T et la mise en évidence d'un réarrangement clonal de la chaîne γ du récepteur T par biologie moléculaire dans les biopsies intestinales [50]. Cette situation, souvent associée à une altération très sévère de l'état général et à une jéjunite ulcéreuse, est désormais assimilée à un lymphome T de bas grade. Son pronostic est sévère en particulier en raison d'un risque important de transformation en lymphome T de haut grade. Dans la sprue de type I, le phénotype des lymphocytes intestinaux est comparable à celui des patients avec une maladie cœliaque active non compliquée et on ne détecte pas de population clonale. Ces patients répondent généralement à un traitement corticoïde et leur pronostic est moins sombre mais ils sont aussi exposés au risque de développer un lymphome [15].

Dans leur ensemble, ces données soulignent l'intérêt des études physiopathogéniques pour fournir des alternatives thérapeutiques au régime sans gluten. Celles-ci sont nécessaires pour améliorer la qualité de vie des patients avec une maladie cœliaque non compliquée mais aussi pour définir des traitements efficaces chez les patients développant une sprue réfractaire et prévenir l'évolution vers un lymphome agressif.

Physiopathogénie de la maladie cœliaque en 2009

Les molécules HLA-DQ2/8 : chef d'orchestre d'une réponse immune intestinale spécifique contre les peptides du gluten

Les gènes HLA de classe II rendent compte d'environ 40% de la prédisposition génétique de la maladie cœliaque. Ainsi, 90 à 95% des patients expriment l'hétérodimère HLA-DQ2 formé d'une chaîne α codée par HLA-DQA1*05 et d'une chaîne β codée par HLA-DQB1*02. Les deux gènes peuvent

être hérités en « cis » quand ils sont présents sur le même chromosome parental comme dans l'haplotype DR17 (initialement appelé DR3) ou en « trans » lorsqu'ils sont codés par les deux chromosomes parentaux (exemple des haplotypes DR7/DR11-13 [initialement DR5]). Les autres patients (5 à 10%) expriment l'hétérodimère HLA-DQ8, une molécule plus particulièrement associée au diabète type I et dont les chaînes α et β sont, respectivement, codées par HLA-DQA1*0301 et HLA-DQB1*302 [51]. Les molécules HLA de classe II sont exprimées dans les cellules dendritiques, cellules du système immunitaire spécialisées dans la présen-

tation des antigènes aux lymphocytes T, première étape des réponses immunes. L. Sollid et al. ont ainsi fait l'hypothèse, puis montré que la susceptibilité génétique conférée par les molécules HLA-DQ2/8 résidait dans leur capacité élective à présenter les peptides du gluten aux lymphocytes T CD4+ des patients et à activer une réponse immune intestinale [14]. Contrairement aux maladies génétiques monogéniques, où la maladie est secondaire à la mutation d'un gène qui altère la structure et donc la fonction d'une protéine, il n'y a aucune altération des molécules HLA-DQ2/8 chez les patients cœliaques mais ce sont les caractéristiques

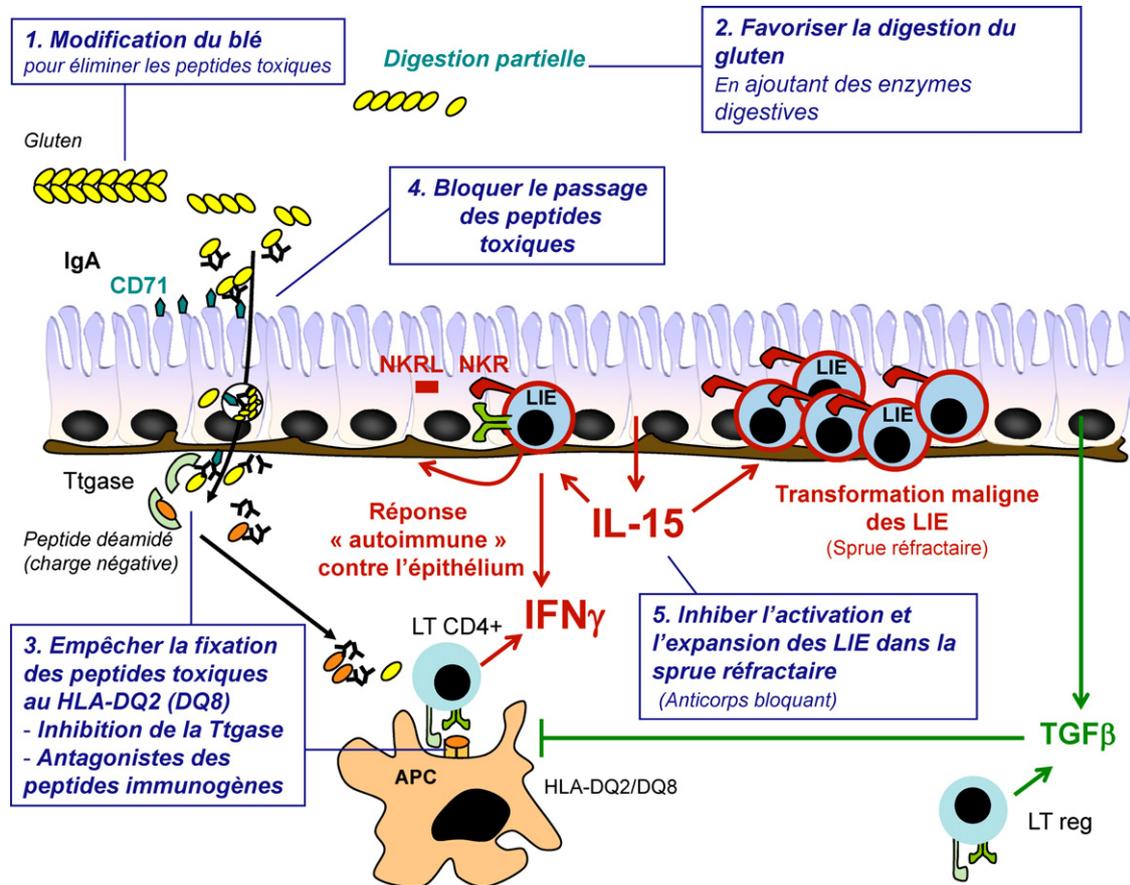


Figure 1 Physiopathogénie de la maladie cœliaque et cibles thérapeutiques.

La digestion incomplète des protéines du gluten par les enzymes digestives libère des peptides immunogènes qui peuvent pénétrer dans la muqueuse. La génération et la diffusion de blés moins immunogènes ont été proposées mais semblent très hypothétiques (1). Une stratégie plus accessible repose sur l'administration orale d'enzymes capables de compléter l'action des enzymes digestives et de détruire l'immunogénicité du gluten (2). Les peptides du gluten entrant dans la muqueuse se fixent électivement aux molécules HLA-DQ2/8 exprimées à la surface des cellules dendritiques, induisant l'activation des lymphocytes T (LT) CD4 intestinaux. Cette étape est amplifiée par la transglutaminase tissulaire II (Ttgase) qui, déamidant les peptides du gluten, facilite leur fixation à HLA-DQ2/8. Des travaux en cours cherchent à obtenir des analogues structuraux inhibant la fixation des peptides HLA-DQ2/8 mais non reconnus par les LT ou des inhibiteurs de la Ttgase (3). Les LT CD4+ activés par le gluten favorisent la production d'IgA contre le gluten et contre la Ttgase. Ces IgA sont transportées dans la lumière intestinale où ils peuvent complexer les peptides du gluten. L'expression anormale du récepteur de la transferrine (CD71) à l'apex des entérocytes chez les patients actifs et/ou présentant une carence en fer permet la translocation anormale de la lumière vers le chorion de peptides intacts probablement sous forme de complexes immuns qui pourraient favoriser une réponse inflammatoire. L'importance de ce mécanisme reste à vérifier mais il pourrait représenter une cible (4). La production excessive d'interleukine-15 (IL-15) semble jouer un rôle déterminant dans l'activation et l'accumulation massive des lymphocytes intraépithéliaux (LIE), en particulier des LIE transformés au cours de la sprue réfractaire. Bloquer cette cytokine ou ses voies de signalisation pourrait diminuer l'attaque cytotoxique contre l'épithélium et surtout permettre de rétablir la mort par apoptose de ces lymphocytes, évitant leur accumulation et leur transformation en lymphomes de haut grade. IFN : interféron ; TGF : transforming growth factor ; APC : antigen-presenting cell.

structurales des protéines du gluten qui favorisent leurs interactions avec ces molécules et de ce fait leur capacité à activer le système immunitaire (Fig. 1).

Les protéines «toxiques» pour les patients sont les protéines de stockage du blé, de l'orge et du seigle inhabituellement riches en résidus glutamine (~15%) et proline (~30%), d'où leur nom de prolamines. La toxicité de l'avoine, moins riche dans ces deux acides aminés est discutée, cette céréale étant considérée actuellement comme bien tolérée par la majorité des patients. Les prolamines du blé, les mieux caractérisées sont divisées en α , γ et ω -gliadines (monomériques) et en gluténines de haut et bas poids moléculaires. Ces protéines forment de nombreux ponts disulfide intrachainés et pour les gluténines, interchainés, permettant la formation de larges agrégats encore stabilisés par des liaisons hydrogène entre segments riches en glutamine. Ces caractéristiques sont à la base de leur toxicité pour les patients [52,53]. Leur structure compacte et la présence de nombreuses prolines les rendent très résistantes à la digestion par les enzymes pancréatiques et de la bordure en brosse qui n'ont pas d'activité prolyl-endopeptidase. Les études *in vitro* mimant la digestion intraluminaire suggèrent ainsi que de larges peptides contenant plusieurs motifs reconnus par les lymphocytes T et donc très immunogènes peuvent être libérés intacts au contact de la muqueuse intestinale [52,54]. La présence de motifs répétés riches en glutamine et proline fait, en outre, des protéines du gluten un substrat privilégié pour la teneur en transglutaminase 2 (Ttgase). Cette enzyme multifonctionnelle, présente de façon constitutive dans le chorion intestinal, est activée lors d'une destruction tissulaire et participe à la réparation en permettant la formation de ponts entre protéines [55]. Elle peut se lier aux prolamines et de ce fait former un néo-antigène susceptible d'être reconnu par le système immunitaire. Cette hypothèse non montrée pourrait expliquer l'apparition des auto-anticorps contre la Ttgase chez les patients exposés au gluten et leur disparition après régime [56]. Une seconde activité enzymatique de la Ttgase est la déamidation de résidus glutamine en acide glutamique, activité particulièrement efficace sur les motifs glutamine-X-proline fréquents dans les prolamines. La Ttgase peut ainsi introduire dans les peptides du gluten des charges négatives qui augmentent leur affinité pour la poche à peptides des molécules HLA-DQ2/8 et favorisent la formation de complexes stables efficacement reconnus par les lymphocytes T CD4+ [14,57]. Cette étape de déamidation est actuellement considérée comme un événement central augmentant l'amplitude de la réponse T antiglutén [57]. Enfin, les résidus proline présents dans les peptides dérivés des prolamines leur confèrent une structure tridimensionnelle particulière compatible avec leur liaison aux molécules HLA-DQ2/8 mais pas à la majorité des autres molécules HLA de classe II [14,57]. Ces données, expliquant l'interaction élective entre le principal facteur génétique de prédisposition et le facteur environnemental déclenchant, font de la réponse des lymphocytes T CD4+ intestinaux contre le gluten la pierre angulaire de la pathogénie de la maladie cœliaque (Fig. 1). Cette hypothèse est confortée par le risque cinq fois plus élevé de développer une maladie cœliaque pour les sujets homozygotes pour HLA-DQ2 que pour les hétérozygotes, risque qui a été attribué à la plus grande densité des molécules HLA-DQ2 à la surface des cellules présentatrices

d'antigènes et de ce fait à une plus grande efficacité de présentation des peptides du gluten aux lymphocytes T [58]. Il n'en reste pas moins que la majorité des sujets HLA-DQ2/8, soit environ 35% des individus en Europe et aux États-Unis, ne développent pas de maladie cœliaque, suggérant que chez la majorité de ces sujets, les mécanismes qui opèrent pour établir et maintenir la tolérance aux protéines alimentaires évitent l'emballement d'une réponse immune délétère. Plusieurs pistes sont actuellement à l'étude pour comprendre les mécanismes qui favorisent la rupture locale de la tolérance au gluten et font basculer la réponse CD4+ antiglutén de la tolérance vers l'inflammation chez les patients cœliaques.

De nouvelles pistes génétiques ?

Plus de 60% de la prédisposition génétique n'est pas expliquée par la liaison aux molécules HLA. Un nombre important d'études génétiques, d'abord de liaison et plus récemment d'association sur l'ensemble du génome en s'appuyant sur l'analyse de plusieurs milliers de patients, ont suggéré la contribution de nouveaux loci. Sur 21 nouveaux loci associés au diabète de type I et 11 loci associés à la maladie cœliaque, sept sont partagés par les deux maladies. Cette observation renforce les liens entre maladie cœliaque et autoimmunité et ressuscite des hypothèses anciennes sur le rôle d'une exposition au gluten comme facteur de risque environnemental dans le diabète auto-immun [59]. Parmi les associations observées, celle avec CTLA-4 (2q33), un gène impliqué dans la régulation négative de la réponse immune, a été très régulièrement trouvée et semble impliquer les mêmes variants dans les deux maladies [59,60]. Une autre association concerne la région 4q27. Celle-ci contient les gènes codant pour l'interleukine-21 et l'interleukine-2, deux cytokines produites par les lymphocytes T. Elle est, en outre, synthétisée au locus *idd3* sur le chromosome 3 murin, un locus de susceptibilité au diabète auto-immun de la souris NOD. Cependant, les variants impliqués semblent différents dans le diabète et la maladie cœliaque chez l'homme et leurs conséquences fonctionnelles ne sont pas élucidées [59]. Trois autres associations avec *SH2B3* (12q34), *PTPN2* (18q11), *RGS1* (1q31) codant pour des gènes qui pourraient être des régulateurs négatifs de signalisation dans les lymphocytes concernent les mêmes allèles suggérant un partage de «variants causals» [59]. La région 1q31, qui contient le gène *RGS1*, est comprise dans la trisomie 1q récurrente observée dans les lymphocytes intraépithéliaux anormaux qui émergent au cours de la sprue réfractaire de type II [61]. Enfin, parmi les différents variants identifiés récemment, l'un des potentiellement plus intéressants pourrait être une insertion-délétion de 32 pb dans le gène codant pour CCR5. Ce variant protecteur induit une perte d'expression du récepteur CCR5. Celui-ci joue un rôle clé dans la migration des lymphocytes à travers sa liaison à des chimiokines synthétisées par les cellules épithéliales et au cours de l'inflammation [59]. *RGS1* est un régulateur des protéines G impliquées dans la signalisation des récepteurs de chimiokines et la chimiokine Rantes, qui est le ligand de CCR5, est induite par l'interleukine-15 [62], une cytokine qui prend une place croissante dans la pathogénie de la maladie cœliaque notamment à travers ses effets sur l'accumulation

des lymphocytes intraépithéliaux dans l'épithélium intestinal. Quel que soit l'intérêt de ces études génétiques qui confortent l'hypothèse d'une dysrégulation immunitaire, l'ensemble des variants observés ne rend compte que d'une très faible partie de la prédisposition génétique (probablement pas plus de 5%). Le faible poids de chacun d'entre eux dans la prédisposition génétique, leur grand nombre et leur présence variable chez différents patients suggère que l'approche génétique ne peut être exclusive pour mieux comprendre la pathogénie de la maladie cœliaque.

D'autres pistes environnementales ?

Le rôle déclenchant d'infections gastro-intestinales est une hypothèse de longue date dans la maladie cœliaque. Le rôle d'un mimétisme moléculaire entre des peptides dérivés du gluten et de pathogènes n'a pu être étayé à ce jour [57]. La présence de bactéries adhérentes à la muqueuse a été récemment observée chez les patients actifs mais leur adhérence pourrait être secondaire à l'inflammation [63]. Une hypothèse plus vraisemblable est la production au cours d'infections intestinales de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'interféron alpha (IFN- α) et d'interleukine-15 induites en particulier en réponse à des infections par des virus à ARN double-brin. Confortant cette hypothèse, une étude épidémiologique récente suggère une association entre des infections répétées à rotavirus et le déclenchement de la maladie cœliaque chez le nourrisson [64]. En outre, ces deux cytokines sont produites en excès chez les patients cœliaques [29,65]. L'administration thérapeutique d'IFN- α a été associée au déclenchement de maladie cœliaque et l'IFN- α contribue à induire la production d'interféron gamma (IFN- γ) par les lymphocytes T intestinaux des patients [29,66]. Enfin, l'IFN- α et l'IL-15 peuvent stimuler réciproquement leur production et pourraient favoriser la rupture de tolérance au gluten en stimulant de concert la maturation des cellules dendritiques et l'activation non seulement des lymphocytes T CD4+ mais aussi des lymphocytes T CD8+ [66]. Les difficultés pour expliquer la rupture de tolérance immunitaire au gluten et l'ensemble des altérations immunologiques observées par la mise en évidence de nouveaux facteurs génétiques et environnementaux ont conduit à tester d'autres hypothèses fondées sur les connaissances croissantes en immunologie et en physiologie intestinales.

Le rôle des anticorps dans la pathogénie de la maladie cœliaque

La production dans l'intestin d'anticorps de type IgA contre le gluten et l'auto-antigène Ttase pourrait être une simple conséquence non pathologique de la réponse T gastro-intestinal CD4 contre le gluten. La production d'IgA contre des antigènes alimentaires est en effet une réponse protectrice normale. Ces IgA produites par les plasmocytes du chorion sont transportées à travers les entérocytes par le récepteur polymérique des IgA et libérées dans la lumière sous forme d'IgA sécrétaires, qui peuvent bloquer les antigènes dans la lumière, formant ainsi une barrière qui réduit leur contact ultérieur avec le système immunitaire et le risque de réponse allergique [67]. Des

études *in vitro* ont suggéré un effet délétère des anticorps anti-Ttase sur l'angiogénèse [68] et la différenciation épithéliale [69], mais la démonstration de dépôts d'IgA anti-Ttase dans le chorion de patients avec une maladie cœliaque latente, donc sans lésion épithéliale semble plaider contre un rôle pathogène majeur de ces anticorps dans la genèse des lésions intestinales [70]. La situation pourrait être différente pour d'autres manifestations extradiigestives de la maladie cœliaque. Ainsi, il n'existe pas d'infiltration T dans la peau au cours de la dermatite herpétiforme mais essentiellement des dépôts d'IgA contre une transglutaminase exprimée spécifiquement dans la peau ainsi que des dépôts de complément et des amas de polynucléaires [71]. Il est donc possible que cette manifestation extradiigestive de maladie cœliaque puisse être induite par des complexes immuns et non par une réponse T, une hypothèse aussi récemment évoquée pour expliquer certaines manifestations neurologiques de la maladie cœliaque [72].

Les complexes IgA-gliadine pourraient favoriser le déclenchement de l'entéropathie en stimulant de façon paradoxale l'entrée des peptides du gluten dans la muqueuse [73]. L'hypothèse d'un défaut de la barrière épithéliale favorisant l'entrée du gluten est une hypothèse ancienne dans la maladie cœliaque. La mise en évidence dans certaines études génétiques récentes d'un polymorphisme dans une région non codante du gène *MYOXB9* a contribué à attirer l'attention sur une possible altération de la perméabilité épithéliale et ce, malgré l'absence de fonction précise de ce gène codant pour une myosine non conventionnelle [74]. Fasano et al. ont récemment suggéré, sans le montrer directement, que l'altération de la perméabilité paracellulaire observée dans la maladie cœliaque active contribuait à l'entrée anormale de peptides du gluten [75,76]. L'entrée des peptides de la gliadine à travers l'épithélium ne se ferait pas par la voie paracellulaire mais par la voie transcellulaire et cette voie serait altérée chez les patients actifs [73,77]. L'étude de biopsies intestinales montées en chambre de Ussing a montré que, chez les sujets témoins et les patients au régime, certains peptides du gluten placés sur la face muqueuse de la biopsie peuvent pénétrer dans l'épithélium mais sont trouvés sous forme principalement dégradée au pôle séreux. Chez les patients actifs, ils sont au contraire rapidement transloqués sous forme intacte. Ces complexes se fixent sur le récepteur de la transferrine (CD71) anormalement exprimé au pôle apical des entérocytes (Fig. 1). CD71 est connu pour son rôle dans la captation par du fer par les cellules. CD71 est le modèle des récepteurs endocytés et recyclés sans dégradation lysosomale. Chez les patients cœliaques actifs, son trafic intracellulaire dans les entérocytes semble prévenir l'entrée et la dégradation des complexes IgA-gliadine dans la voie lysosomale et permettre leur routage protégé rapide de la lumière intestinale dans le chorion. En situation normale, CD71 est exprimé exclusivement au pôle latérobasal des entérocytes. Au cours de la maladie cœliaque active, il est surexprimé et devient détectable au pôle apical. La surexpression de ce récepteur pourrait en faire un cheval de Troie capable de pervertir la fonction normale de barrière des IgA pour favoriser au contraire l'entrée des peptides de la gliadine. Le rôle exact de ce mécanisme dans le déclenchement de la maladie cœliaque est à élucider. Il nécessite

la présence d'IgA contre le gluten dans la lumière intestinale. En outre, la surexpression de CD71 est induite par une réduction des stocks en fer et/ou une accélération du renouvellement épithélial. Le rétrotransport de complexes IgA-gliadine pourrait donc être secondaire et entretenir ensuite la réponse immune intestinale contre le gluten. Néanmoins, il est intéressant d'observer que les âges électifs d'entrée de la maladie cœliaque (nourrisson, femme jeune) correspondent à des périodes de la vie où des carences en fer sont fréquentes. Ce mécanisme pourrait contribuer à faire basculer une situation de tolérance au gluten (où des IgA peuvent être produites) vers l'inflammation en apportant au contact des cellules immunitaires du chorion des complexes immuns capables peut-être plus que l'antigène libre d'activer une réponse inflammatoire, une hypothèse en cours d'étude.

Le rôle des lymphocytes intraépithéliaux et de l'interleukine-15 dans la maladie cœliaque

Une caractéristique de la réaction immunitaire intestinale associée à la maladie cœliaque est une hyperplasie massive des lymphocytes intraépithéliaux [3]. Si une augmentation du nombre des lymphocytes intraépithéliaux peut être observée dans d'autres pathologies intestinales, elle est rarement aussi constante et massive. En outre, les lymphomes T qui constituent la complication la plus rare mais aussi la plus sévère de la maladie cœliaque se développent à partir de ces lymphocytes intraépithéliaux témoignant d'une altération profonde de leur homéostasie [50,78]. Les lymphocytes intraépithéliaux forment une population inhabituelle de lymphocytes, enrichie, d'une part, en lymphocytes T cytotoxiques CD8+ portant un récepteur pour l'antigène (TCR) de type $\alpha\beta$ (lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+), d'autre part, en lymphocytes T portant un TCR de type $\gamma\delta$ (LT $\gamma\delta$). Ce second type de récepteur est exprimé sur une minorité des lymphocytes T dans la plupart des organes lymphoïdes. Son rôle, encore incomplètement cerné, semble la reconnaissance rapide de signaux de stress dans les tissus. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ pourraient ainsi agir comme des sentinelles rapidement mobilisées lors d'agressions tissulaires, un rôle complémentaire des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD4 et CD8 classiques qui interviennent plus tard, après une phase de sensibilisation et d'expansion et permettent une réponse spécifique [66]. Une augmentation du nombre des lymphocytes T $\gamma\delta$ est observée à tous les stades de la maladie cœliaque, y compris dans la maladie cœliaque latente et de façon prolongée après régime sans gluten, ce qui a conduit à proposer leur rôle régulateur [79]. L'augmentation des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8 est elle essentiellement observée chez les patients actifs exposés au gluten [66]. Enfin, au cours de la sprue réfractaire de type II, il existe une disparition progressive de ces deux sous-populations remplacées par des lymphocytes intraépithéliaux de phénotype anormal. Contrairement aux lymphocytes intraépithéliaux normaux, les lymphocytes intraépithéliaux de sprue réfractaire II n'expriment pas à leur surface les molécules formant le complexe de reconnaissance des antigènes (CD3 et chaînes du TCR) et généralement pas de molécule CD8. Ils peuvent, en revanche, contenir certaines de ces chaînes en intracellulaire et présentent des réarrangements clonaux

des gènes codant pour certaines des chaînes du TCR [50]. Si leur phénotype très stéréotypé interpelle et suggère une origine commune, celle-ci est mal comprise et il est à ce stade impossible de conclure s'il s'agit de cellules T matures ayant perdu leur récepteur pour l'antigène ou de cellules T immatures ayant initié dans le microenvironnement intestinal une différenciation abortive. La détection dans ces cellules d'anomalies chromosomiques témoigne de leur transformation [61]. Au stade de sprue réfractaire II qui précède celui de lymphome T agressif, les lymphocytes intraépithéliaux gardent un aspect cytologique normal et n'ont pas encore acquis de capacité proliférative autonome. Comme dans la maladie cœliaque non compliquée, ces lymphocytes intraépithéliaux anormaux semblent s'accumuler en l'absence de division in situ [78].

Les travaux récents ont apporté des indications quant aux mécanismes qui favorisent l'expansion de ces différentes sous-populations de lymphocytes intraépithéliaux et leur rôle dans l'induction des lésions épithéliales de maladie cœliaque. L'activation des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8, augmentés essentiellement dans la maladie cœliaque active, pourrait être secondaire à la reconnaissance de certains peptides de la gliadine par leur récepteur T [80]. Néanmoins, celle-ci ne peut expliquer l'expansion de lymphocytes T $\gamma\delta$ ou des lymphocytes intraépithéliaux de sprue réfractaire II dépourvus de récepteur T à leur surface. Deux autres mécanismes complémentaires semblent jouer un rôle déterminant. Un premier mécanisme implique la cytokine interleukine-15 (Fig. 1). Cette cytokine joue de multiples fonctions à l'interface entre immunité innée (immédiate et peu spécifique) et immunité adaptative (retardée mais spécifique). Chez la souris, elle contrôle notamment l'expansion et le recrutement des lymphocytes intraépithéliaux, et l'activation des fonctions effectrices des lymphocytes T CD8+. En outre, sa surexpression favorise l'émergence de lymphomes, un effet attribué à ses propriétés antiapoptotiques puissantes [66]. Le second mécanisme implique des récepteurs natural killers. Ces récepteurs généralement exprimés par des lymphocytes sans récepteur T (lymphocytes NK) peuvent être exprimés ou induits sur des lymphocytes T, notamment sur des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8 et sur des lymphocytes T $\gamma\delta$, une expression favorisée par l'interleukine-15. Ces récepteurs invariants interagissent dans les tissus avec des ligands dont l'expression est régulée par le stress ou des signaux inflammatoires. Ils permettent ainsi aux lymphocytes NK mais aussi aux lymphocytes T qui les expriment d'assurer une fonction de sentinelle dans les tissus, fonction qui s'exerce en particulier par une activité cytotoxique et permet d'éliminer des cellules transformées ou infectées [66]. Il existe une augmentation massive de la synthèse d'interleukine-15 dans les entérocytes et les cellules mononucléées du chorion chez les patients avec une maladie cœliaque active ou une sprue réfractaire II [65]. Il existe une expression accrue de plusieurs récepteurs NK à la surface des lymphocytes intraépithéliaux et une expression anormale de leurs ligands sur les entérocytes au cours de la maladie cœliaque active et de la sprue réfractaire II. Les études réalisées ex vivo suggèrent en outre que ces lymphocytes intraépithéliaux activés par l'interleukine-15 peuvent, à travers ces récepteurs NK, lyser les cellules épithéliales exprimant leurs ligands [81–83]. Ce mécanisme, peut-être utile lors de l'agression de

l'épithélium intestinal par un pathogène pour éliminer rapidement des cellules infectées, pourrait être perverti dans la maladie cœliaque en raison de l'augmentation chronique de la synthèse d'interleukine-15 et conduire à une attaque *auto-immune like* de l'épithélium par les lymphocytes intraépithéliaux. L'interleukine-15 active, dans les lymphocytes intraépithéliaux normaux et de sprue réfractaire, des signaux antiapoptotiques puissants [65]. En prévenant l'apoptose physiologique qui permet l'élimination des lymphocytes T activés au terme de la phase effectrice de la réponse immune et celle de cellules transformées qui contiennent des cassures chromosomiques, l'interleukine-15 pourrait favoriser l'accumulation des lymphocytes intraépithéliaux normaux dans la maladie cœliaque et celle des lymphocytes intraépithéliaux transformés au cours de la sprue réfractaire II. L'interleukine-15 pourrait en outre autoriser l'acquisition de nouvelles mutations par les lymphocytes intraépithéliaux de sprue réfractaire II et leur évolution vers un lymphome T de haut grade. L'interleukine-15, à travers ses effets stimulants sur la migration des lymphocytes T CD8, pourrait aussi favoriser le recrutement des lymphocytes intraépithéliaux. Une mutation inactivatrice de CCR5, dont le ligand est exprimé par l'épithélium intestinal, semble exercer un effet protecteur vis-à-vis de la maladie cœliaque. Enfin, outre son rôle dans l'accumulation et l'activation anormales des lymphocytes intraépithéliaux, l'interleukine-15 peut exercer d'autres effets susceptibles de précipiter la réponse des lymphocytes T intestinaux de la tolérance vers l'inflammation au cours de la maladie cœliaque. L'interleukine-15 bloque les effets du TGF- β , une cytokine clé dans le rétrocontrôle des réponses immunes intestinales et plus généralement de l'autoimmunité [84] et prévient les effets immunomodulateurs d'une sous-population de lymphocytes T régulateurs, elle-aussi nécessaire à la tolérance aux protéines alimentaires et au contrôle de l'autoimmunité. Si la contribution de l'interleukine-15 à la pathogénie de la maladie cœliaque semble de mieux en mieux établie, les mécanismes qui contribuent à sa surexpression sont mal compris. Comme suggéré ci-dessus, son induction par des agents infectieux pourrait peut-être favoriser l'entrée dans la maladie. Certains peptides du gluten auraient un effet inducteur mais le mécanisme responsable n'est pas établi. En outre, son expression persistante au cours de la sprue réfractaire II chez des patients au régime sans gluten, suggère la contribution d'autres mécanismes [66,81].

Perspectives : un futur sans régime ?

Les contraintes imposées par le régime sans gluten sont à l'origine d'une compliance insuffisante chez de nombreux patients qui souhaiteraient une alternative. Les études pathogéniques suggèrent de nombreuses cibles potentielles (Fig. 1). Une question difficile est l'efficacité et la sûreté des traitements alternatifs possibles face à une maladie généralement bénigne au prix d'un traitement certes astreignant mais efficace et sûr.

Approches préventives

Une première approche, au cœur de travaux menés par un consortium européen, concerne la prévention possible

de la maladie cœliaque chez les enfants à risque [85]. Cette possibilité a été suggérée par les études épidémiologiques réalisées en Suède depuis la fin des années 1980. Une multiplication par quatre de l'incidence de la maladie cœliaque chez les nourrissons a en effet été observée dans ce pays entre 1985 et 1987, coïncidant avec une introduction du gluten retardée après six mois et une augmentation par deux de la quantité introduite. L'incidence a diminué à partir de 1995, alors que la proportion des enfants allaités après six mois augmentait (76% vs 54%), que les apports en gluten chez le nourrisson étaient réduits et introduits entre quatre et six mois de préférence sous allaitement maternel [86]. Le rôle protecteur de l'allaitement maternel sur le développement de la tolérance orale et la prévention de l'allergie est une hypothèse en vogue, confortée par une étude récente dans un modèle murin. Dans ce modèle, l'exposition de mères allaitantes à un aérosol d'ovalbumine protégeait les souriceaux de l'induction ultérieure d'asthme, un effet attribué au passage dans le lait de l'antigène et au TGF- β présent dans le lait, cette combinaison se révélant capable d'induire des lymphocytes T régulateurs chez le souriceau [87]. Ce modèle de prévention de l'allergie peut-il s'appliquer à une maladie impliquant des mécanismes immunologiques distincts plus proches de l'autoimmunité? Cette hypothèse est à montrer mais il faut noter que les lymphocytes T régulateurs ont la capacité de contrôler les deux types de réaction immunitaire. L'étude européenne en cours tente de conforter cet effet protecteur dans une cohorte d'enfants à risque. Une autre démarche préventive pourrait être envisagée si le rôle déclenchant d'infections répétées du nourrisson par le rotavirus était confirmé. Il est cependant nécessaire de vérifier que la vaccination antirotavirus n'est pas elle-même un facteur déclenchant de la maladie cœliaque.

D'autres ont suggéré une prévention basée sur le développement de nouveaux blés qui contiendraient moins de motifs stimulant le système immunitaire des sujets à risque. Cependant, la très grande redondance des épitopes T dans les gliadines et gluténines et la complexité de la génétique du blé apparaissent des obstacles majeurs à cette stratégie [88]. L'intérêt d'un retour à certaines espèces ancestrales de blé moins toxiques du fait de leur génome diploïde (et non hexaploïde) et de la nature des gènes codant pour les gliadines a été récemment suggéré [89], stratégie qui pourrait être complétée par l'utilisation de *Small Interfering RNA* (SiRNA) pour bloquer l'expression de gènes codant pour les protéines les plus immunogènes. Néanmoins, il est vraisemblable que le rendement des récoltes et la qualité de la panification puissent être sérieusement affectés et la faisabilité de cette stratégie qui impliquerait en outre la réalisation d'OGM reste actuellement difficile à évaluer.

Nouvelles thérapeutiques

Une première série d'approches vise à inhiber l'activation des lymphocytes T CD4+, soit en inhibant la fonction de déamidation de la Ttgase, soit en bloquant le site de liaison des peptides du gluten dans les molécules HLA-DQ2 et -DQ8. Plusieurs classes d'inhibiteurs de la Ttgase ont été développées. Le composé KCC009 inhibe le site actif de la TG2 humaine intestinale et est bien toléré chez les rongeurs

aux doses pharmacologiquement actives [90]. Sa demi-vie courte devrait limiter ses effets sur les autres organes. Il faut néanmoins rappeler que les souris dont la Ttgase est inactivée développent des maladies auto-immunes. Des analogues peptidiques se liant de façon compétitive aux molécules HLA DQ2/DQ8 ont récemment été mis au point pour bloquer la liaison des peptides immunostimulants du gluten et l'activation lymphocytaire T [91,92]. Des études in vivo sont nécessaires pour définir la voie d'administration possible de tels composés, valider leur efficacité mais aussi leur innocuité, compte-tenu du risque théorique possible de bloquer la réponse à un agent infectieux. Une autre proposition repose sur une vaccination contre les peptides immuno-dominants du gluten pour tolérer les lymphocytes T réactifs [93]. Néanmoins, cette approche permettra-t-elle d'empêcher la réponse contre des motifs moins fréquemment reconnus qui pourraient devenir la cible principale de la réponse T? Cette approche comporte, en outre, un risque d'aggraver plus que d'inhiber la réponse immunitaire.

Fasano et al. ont proposé de réduire la perméabilité paracellulaire grâce à l'utilisation d'une molécule appelée AT1001. Celle-ci serait un inhibiteur compétitif de la zonuline, une molécule qu'il a décrite et qui participerait à la régulation des jonctions serrées [75]. Des essais cliniques de phase II sont actuellement en cours. Cette stratégie nous paraît discutable car basée sur l'hypothèse d'un passage des peptides de gliadine par la voie paracellulaire qui ne semble pas jouer un rôle majeur dans les travaux récemment réalisés dans notre laboratoire [73]. En outre, la caractérisation de la zonuline (dont la séquence peptidique complète n'est pas publiée) et de son inhibiteur est à ce jour limitée. Enfin, les premiers résultats obtenus chez l'homme avec AT-1001 ne semblent pas concluants [94].

Deux autres approches visent aussi à prévenir le contact de fragments immunogènes du gluten avec le système immunitaire, soit en utilisant un polymère qui peut séquestrer les protéines du gluten [95], soit à travers la supplémentation orale par des prolyl-endopeptidases exogènes qui pourraient permettre une digestion du gluten en fragments entièrement dépourvus des propriétés immunogènes [54]. Si la première enzyme proposée avait une efficacité insuffisante pour réduire de façon efficace le contact de la muqueuse duodénale avec les peptides immunogènes, de nouvelles enzymes ont été identifiées qui sont actives dès l'estomac et permettent une digestion plus efficace du gluten [96]. Deux médicaments sont actuellement en cours de développement. Le premier, ALV003, combine EB-P2 une cystéine-protéase dérivée de l'orge à la prolyl-endopeptidase de *F. meningosepticum* initialement proposée [97]. EB-P2 a été testée dans une petite colonie de macaques récemment identifiée qui développe spontanément une entéropathie sensible au gluten. Si l'administration de l'enzyme lors d'une épreuve orale par le gluten prévient la rechute clinique, elle n'empêche pas la réapparition des anticorps contre la gliadine et la Ttgase, posant la question d'une efficacité suffisante de cette enzyme [98]. Une autre enzyme dérivée d'*Aspergillus niger*, 60 fois plus active que la PEP de *F. meningosepticum* et efficace dès l'estomac a été décrite [99]. Son efficacité a été testée de façon originale dans un modèle mécanique de tractus gastro-intestinal en l'administrant simultanément avec une tranche

de pain ou un repas type «fast-food». Dans ce modèle, l'ajout de l'enzyme évite l'apparition dans le compartiment duodénal des motifs immunogènes du gluten [100]. Des essais cliniques sont en cours ou débiteront prochainement. Cette stratégie, basée sur la supplémentation enzymatique orale, paraît à ce jour la plus prometteuse dans la maladie cœliaque non compliquée en raison de sa simplicité et de son innocuité probable, cette approche étant utilisée depuis de nombreuses années pour traiter l'insuffisance pancréatique. Sera-t-il possible de développer des enzymes suffisamment efficaces pour protéger à long terme les patients (l'ingestion de plus 100 mg de gluten/jour semblant suffisante pour induire des lésions intestinales)? On peut en tout cas espérer que ces enzymes puissent protéger contre des écarts occasionnels au régime sans gluten et ainsi alléger les contraintes de son suivi.

Une autre piste repose l'utilisation de médicaments visant à interférer avec les réseaux cytokiniques qui contrôlent la réponse inflammatoire, stratégie couramment utilisée actuellement dans de nombreuses maladies inflammatoires et/ou autoimmunes. Compte tenu des risques importants d'effets secondaires, cette approche n'est pas actuellement envisagée pour la maladie cœliaque non compliquée. Elle pourrait, en revanche, être utile pour les patients développant des sprues réfractaires. Une étude clinique utilisant l'interleukine-10, une cytokine immunorégulatrice capable d'inhiber l'activation cellulaire T dépendante du gluten en culture organotypique [101] s'est révélée décevante chez des patients atteints de sprues réfractaires [102]. L'utilisation d'anti-TNF- α chez des patients atteints de sprue réfractaire de type I ou de type II peut améliorer au moins transitoirement les symptômes mais ne permet pas de véritable rémission [15]. Pour ces patients, la cible la plus pertinente à ce jour semble l'interleukine-15 pour bloquer l'activation des lymphocytes intestinaux mais surtout induire l'apoptose des lymphocytes intra-épithéliaux transformés au cours de la sprue réfractaire II et tenter de prévenir l'évolution vers un lymphome de haut grade. Un anticorps humanisé anti-IL-15 n'ayant pas provoqué d'effet secondaire sévère lors de son utilisation chez des patients présentant une arthrite rhumatoïde est disponible [103]. L'utilisation de cet anticorps seul ou en complément d'autres traitements représente un espoir important pour améliorer le pronostic sévère de la sprue réfractaire II. La définition en cours de voies de signalisation impliquées dans les effets de l'interleukine-15 pourrait à terme fournir de nouvelles cibles thérapeutiques pour ces patients.

Conclusion

L'identification récente des multiples présentations cliniques et l'amélioration des outils diagnostiques permettent de mieux diagnostiquer et prendre en charge les patients cœliaques. Les études physiopathogéniques illustrent comment une modification par l'homme de son environnement peut conduire à l'émergence d'une maladie chez des sujets prédisposés. Le mécanisme central de la maladie cœliaque est en effet la réponse immunitaire provoquée par l'interaction entre certaines molécules HLA et les peptides dérivés du gluten. D'autres mécanismes nécessaires pour

induire la rupture de la tolérance au gluten sont en cours d'identification. Leur rôle doit être confirmé et évalué en s'appuyant sur des modèles animaux. Ces modèles seront nécessaires pour mener des études précliniques, évaluer la pertinence des nombreuses cibles thérapeutiques identifiées et surtout apprécier le risque d'effets secondaires. Remplacer le régime sans gluten, certes contraignant, mais sûr et efficace pour la grande majorité des patients représente en effet un enjeu difficile. Un espoir important repose sur la thérapie enzymatique orale en raison de son innocuité probable. Sans peut-être remplacer le régime, elle pourrait permettre des écarts améliorant la vie sociale des patients. Enfin, une recherche active est nécessaire pour identifier des traitements efficaces pour les formes réfractaires, rares mais de pronostic sévère.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:223–31.
- [2] Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet* 1957;273:876–7.
- [3] Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971;12:988–94.
- [4] Carter C, Sheldon W, Walker C. The inheritance of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 1959;23:266–78.
- [5] Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624–8.
- [6] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3:797–801.
- [7] Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200–3.
- [8] Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American gastroenterological association (aga) institute technical review on the diagnosis and management of coeliac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981–2002.
- [9] Green PH, Cellier C. Coeliac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731–43.
- [10] Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in coeliac disease: Protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:753–8.
- [11] Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, Bjorkholm M, Caporaso NE, Landgren O. Increased risk for non-hodgkin lymphoma in individuals with coeliac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009;136:91–8.
- [12] Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of coeliac disease to a particular hla-dq alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345–50.
- [13] Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted t cells isolated from the small intestinal mucosa of coeliac disease patients. *J Exp Med* 1993;178:187–96.
- [14] Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2:647–55.
- [15] Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory coeliac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136:81–90.
- [16] Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Trends in the identification and clinical features of coeliac disease in a north american community, 1950–2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19–27.
- [17] Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of coeliac disease. *Am J Med* 2006;119:355.e359–314.
- [18] Trivin F, Cellier C. Diagnosis of symptom-free coeliac disease in a patient with persistent hypertransaminasemia of obscure origin. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:553–4.
- [19] Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al. Coeliac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881–8.
- [20] Farrell RJ, Kelly CP. Coeliac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180–218.
- [21] Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Coeliac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;121:1329–38.
- [22] Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001;250:361–6.
- [23] Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, et al. Risk of fractures in coeliac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:183–9.
- [24] Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. Long-term fracture risk in patients with coeliac disease: a population-based study in olmsted county, minnesota. *Dig Dis Sci* 2008;53:964–71.
- [25] Luostarinen LK, Collin PO, Peraaho MJ, Maki MJ, Pirttila TA. Coeliac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin. *Ann Med* 2001;33:445–9.
- [26] De Bem RS, Da Ro Sa Utiyama SR, Nishihara RM, Fortunato JA, Tondo JA, Carmes ER, et al. Coeliac disease prevalence in brazilian dilated cardiomyopathy patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:1016–9.
- [27] Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000;46:332–5.
- [28] Zone JJ. Skin manifestations of coeliac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S87–91.
- [29] Di Sabatino A, Pickard KM, Gordon JN, Salvati V, Mazzarella G, Beattie RM, et al. Evidence for the role of interferon-alfa production by dendritic cells in the th1 response in coeliac disease. *Gastroenterology* 2007;133:1175–87.
- [30] Wong RC, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody elisa kits. *J Clin Pathol* 2002;55:488–94.
- [31] Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for coeliac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128(Suppl. 1):S25–32.
- [32] Sugai E, Vazquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smeucol E, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in coeliac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112–7.
- [33] Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vazquez H, Argonz J, Smeucol E, et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of coeliac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem* 2007;53:2186–92.

- [34] Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:293–300.
- [35] Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006;55:1746–53.
- [36] Ocmant A, Mascart F. Effective detection of celiac disease using salivary antitransglutaminase. *Am J Med* 2007;120:e15, author reply e17.
- [37] Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovacs JB, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:147–54.
- [38] De Chaisemartin L, Malamut G, Cellier C, Dragon-Durey M. Evaluation of a whole blood-based rapid test for iga antitransglutaminase detection in celiac disease (abstract). *Gastroenterology* 2008;134:A214.
- [39] Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992;102:330–54.
- [40] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185–94.
- [41] Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007;39:26–9, discussion 30–22.
- [42] Malamut G, Matysiak-Budnik T, Grosdidier E, Jais JP, Morales E, Damotte D, et al. Adult celiac disease with severe or partial villous atrophy: a comparative study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:236–42.
- [43] Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, et al. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:157–64.
- [44] Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, et al. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:398–403.
- [45] Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease—effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333–8.
- [46] Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbohm A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428–35.
- [47] Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1042–66.
- [48] Matysiak-Budnik T, Malamut G, Patey-Mariaud de Serre N, Grosdidier E, Seguier S, Brousse N, et al. Long term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007;56:1379–86.
- [49] Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1079–87.
- [50] French coeliac disease study group Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000;356:203–8.
- [51] Kagnoff MF. Mucosal inflammation in celiac disease: interleukin-15 meets transforming growth factor beta-1. *Gastroenterology* 2007;132:1174–6.
- [52] Bethune MT, Khosla C. Parallels between pathogens and gluten peptides in celiac sprue. *PLoS Pathog* 2008;4:e34.
- [53] Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007;24:115–9.
- [54] Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275–9.
- [55] Siegel M, Strnad P, Watts RE, Choi K, Jabri B, Omary MB, et al. Extracellular transglutaminase 2 is catalytically inactive, but is transiently activated upon tissue injury. *PLoS ONE* 2008;3:e1861.
- [56] Sollid LM, Molberg O, McAdam S, Lundin KE. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? *Gut* 1997;41:851–2.
- [57] Stepniak D, Koning F. Celiac disease—sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol* 2006;67:460–8.
- [58] Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, et al. The hla-dq2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12390–5.
- [59] Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008;359:2767–77.
- [60] Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammoud E, Mougnot JF, Bach JF, Caillat-Zucman S. Ctl4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut* 1998;43:187–9.
- [61] Verkarre V, Romana SP, Cellier C, Asnafi V, Mention JJ, Barbe U, et al. Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue. *Gastroenterology* 2003;125:40–6.
- [62] Perera LP, Goldman CK, Waldmann TA. IL-15 induces the expression of chemokines and their receptors in T lymphocytes. *J Immunol* 1999;162:2606–12.
- [63] Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, Hammarstrom S, Hernell O, Hammarstrom ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:894–904.
- [64] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2333–40.
- [65] Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730–45.
- [66] Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2009;2:8–23.
- [67] Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of Iga induction and function. *Mucosal Immunol* 2008;1:11–22.
- [68] Myrsky E, Kaukinen K, Syrjanen M, Korponay-Szabo IR, Maki M, Lindfors K. Coeliac disease-specific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. *Clin Exp Immunol* 2008;152:111–9.
- [69] Halttunen T, Maki M. Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human t84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology* 1999;116:566–72.
- [70] Kaukinen K, Peraaho M, Collin P, Partanen J, Woolley N, Kaartinen T, et al. Small-bowel mucosal transglutaminase 2-specific Iga deposits in coeliac disease without villous

- atrophy: a prospective and randomized clinical study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:564–72.
- [71] Preisz K, Sardy M, Horvath A, Karpati S. Immunoglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:74–9.
- [72] Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 2008;64:332–43.
- [73] Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Menard S, Candalh C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008;205:143–54.
- [74] Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, Zhernakova A, Bevova MR, Strengman E, et al. Myosin ixb variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 2005;37:1341–4.
- [75] Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;355:1518–9.
- [76] Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor cxcr3. *Gastroenterology* 2008;135, 194-204 e193.
- [77] Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, Namane A, Cellier C, Cerf-Bensussan N, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:696–707.
- [78] Cellier C, Patey N, Mauvioux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998;114:471–81.
- [79] Bhagat G, Naiyer AJ, Shah JG, Harper J, Jabri B, Wang TC, et al. Small intestinal CD8+TCR γ delta+NKG2a+ intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease. *J Clin Invest* 2008;118:281–93.
- [80] Mazzarella G, Stefanile R, Camarca A, Giliberti P, Cosentini E, Marano C, et al. Gliadin activates HLA class I-restricted CD8+ T-cells in celiac disease intestinal mucosa and induces the enterocyte apoptosis. *Gastroenterology* 2008;134:1017–27.
- [81] Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21:367–77.
- [82] Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL-15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357–66.
- [83] Meresse B, Curran SA, Ciszewski C, Orbelyan G, Setty M, Bhagat G, et al. Reprogramming of ctls into natural killer-like cells in celiac disease. *J Exp Med* 2006;203:1343–55.
- [84] Benahmed M, Meresse B, Arnulf B, Barbe U, Mention JJ, Verkarre V, et al. Inhibition of TGF-beta signaling by IL-15: a new role for IL-15 in the loss of immune homeostasis in celiac disease. *Gastroenterology* 2007;132:994–1008.
- [85] Troncone R, Ivarsson A, Szajewska H, Mearin ML. Review article: future research on coeliac disease – a position report from the european multistakeholder platform on coeliac disease (cdeusa). *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1030–43.
- [86] Ivarsson A. The swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach—some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:425–40.
- [87] Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med* 2008;14:170–5.
- [88] Benahmed M, Mention JJ, Matysiak-Budnik T, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: a future without gluten-free diet? *Gastroenterology* 2003;125:1264–7.
- [89] Molberg O, Uhlen AK, Jensen T, Flaete NS, Fleckenstein B, Arentz-Hansen H, et al. Mapping of gluten t-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:393–401.
- [90] Choi K, Siegel M, Piper JL, Yuan L, Cho E, Strnad P, et al. Chemistry and biology of dihydroisoxazole derivatives: Selective inhibitors of human transglutaminase 2. *Chem Biol* 2005;12:469–75.
- [91] Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim CY, Khosla C, et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem* 2007;15:6565–73.
- [92] Kaperchan VV, Wiesner M, Overhand M, van der Marel GA, Koning F, Overkleeft HS. Design of azidoproline containing gluten peptides to suppress cd4+ T-cell responses associated with celiac disease. *Bioorg Med Chem* 2008;16:2053–62.
- [93] Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009;2:3–7.
- [94] Leffler DA, Kelly C, Paterson B, Abdullah H, Collatrela A, Murray J. A randomized, double-blind study of at-1001 for the prevention of celiac disease activation with gluten challenge (abstract). *Gastroenterology* 2008;134:A80.
- [95] Pinier M, Verdu EF, Nasser-Eddine M, David CS, Vezina A, Rivard N, et al. Polymeric binders suppress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium. *Gastroenterology* 2009;136:288–98.
- [96] Cerf-Bensussan N, Matysiak-Budnik T, Cellier C, Heyman M. Oral proteases: a new approach to managing coeliac disease. *Gut* 2007;56:157–60.
- [97] Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 2007;133:472–80.
- [98] Bethune MT, Ribka E, Khosla C, Sestak K. Transepithelial transport and enzymatic detoxification of gluten in gluten-sensitive rhesus macaques. *PLoS ONE* 2008;3:e1857.
- [99] Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G621–9.
- [100] Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut* 2008;57:25–32.
- [101] Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, Levings MK, Stefanile R, De Giulio B, et al. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent t cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut* 2005;54:46–53.
- [102] Mulder CJ, Wahab PJ, Meijer JW, Metselaar E. A pilot study of recombinant human interleukin-10 in adults with refractory coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1183–8.
- [103] Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, Larsson P, Panayi G, Petersen J, et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2686–92.