



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

Intitulé :

Etude descriptive de la maladie cœliaque

Présenté et soutenu par : BENAMEUR Rania Nada

Le : 23 Septembre 2021

HABCHI Imed Beha Eddine

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : MECHATI Chahinez

grade : MAA

Rapporteur : MESSAOUDI Sabar

grade : MCB

Examinatrice : ARIBI Boutheyne

grade : MCB

*Année universitaire
2020-2021*

Dédicace



Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à mon chère père Taher et A ma chère mère Fatima Bouchemal, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Que dieu les gardes et les protège.

A mes adorables frères et sœurs : Alaa Eddine, Yousra et Aroua

A toute ma famille

A tout l'équipe de club alpha vet sans exception et à tous ceux qui nous ont donné un coup de main main : Ziad , Belaid , Oussama , Taha, Zak, Amir, Seifou , Acil et Noro

Imed Beha Eddine

Dédicace



À DIEU

Tout puissant qui m'a inspiré qui m'a guidé dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

À mon très cher père benameur driss

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer avec fidélité l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements et vos prières que j'ai réussi dans mon cursus scolaire et universitaire, et c'est à travers vos recommandations que je suis ce que je suis devenue. Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre dévouement et j'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant vous garde et vous donne une longue vie pleine de santé et de sérénité.

À Ma très chère mère litim naima

À qui je dois tout. Vous m'avez toujours aidé et encouragé tout au long de mes études. Ton amour, ta bonté, ta générosité extrême ainsi que ton soutien sont sans limites. Tu es et tu seras toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que Dieu tout puissant, te protège et t'assure une bonne santé et longue vie.

À mes très chères frères kossai abd el jalil et sader el islem

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement en vous souhaitant beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unissent pour toujours.

À mon très chère sœur sirine hayam

Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je vous souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé.

Et à toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller, m'encourager ou simplement me sourire ; Je vous dédie ce travail en vous souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.

Je dédie ma remise de diplôme et le fruit de mon travail à la prunelle des yeux de ma chère grand-mère, Tozeur, symbole de sacrifice et de patience. Celle qui a toujours attendu ma remise des diplômes, mais le destin l'a voulu, elle est décédée le 06/08/2021, que Dieu ait son âme. vous êtes toujours dans mon cœur.

*J'ai perdu un morceau de mon âme aujourd'hui 18/08/2021 mon cher cher grand-père Hssen
Je vous dédie mon diplôme, en espérant que Dieu Tout-Puissant aura pitié de vous et vous
fera parmi les gens du Paradis.*

*à ma grand-père, mouhamed taher que j'ai perdu longtempes, vous êtes toujours dans mon
cœur... Cette mémoire vous est dédiée.*

Merci, à toute ma famille, pour votre soutien constant tout au long de mes études.

Rania

Remerciements

Avant tout on remercie ALLAH tout puissant de nous avoir donné le privilège, la chance d'étudier et de nous avoir donné force, courage, et patience pour accomplir ce travail.

Sans oublier nos parents qui ont veillé sur nous durant toute notre vie.

*Un remerciement spécial pour notre encadrant **Mr MESSAOUDI Sabar** maître de conférence B à la Faculté de SNV (Université de Constantine), qui nous a beaucoup aidé et retenue la longue de la rédaction de ce mémoire et qui nous a orienté avec ses conseils Et surtout merci pour sa patience. Merci pour votre gentillesse, vos précieux conseils et votre soutien à tous les instants.*

*Nous remercions très sincèrement **Melle MECHATI Chahinez** de nous avoir fait l'honneur de présider notre jury.*

*Nous remercions **Mme ARIBI Boutheyna** de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

Nous tenons à remercier vivement tous les enseignants qui ont dévoué tout leur temps afin de nous former gracieusement tout au long de notre parcours universitaire.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicace	
Remerciements	
Sommaire	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	01
Chapitre I : Le tube digestif	
I.1 Définition.....	03
I.2 Composition de tube digestif.....	03
I.2.1 Œsophage.....	03
I.2.2 Estomac	03
I.2.3 Duodénum	04
I.2.4 Intestin Grêle.....	04
I.2.5 Colon	04
I.2.6 Canal Anal	04
I.3 Fonctions du tube digestif.....	05
I.3.1 Motricité	05
I.3.2 Sécrétion.....	06

I.3.3 Digestion	06
I.3.4 Absorption.....	06
I.4 Anatomie de l'intestin grêle.....	07
I.4.1 Duodénum.....	07
I.4.2 Jéjunum.....	07
I.4.3 Iléon.....	08
I.5 Physiologie de l'intestin grêle.....	08
I.6 Histologie de l'intestin grêle.....	09
I.6.1 Muqueuse	09
I.6.2 Les entérocytes	10
I.6.3 Les cellules caliciformes	11
I.6.4 La muqueuse de l'iléon	12
I.6.5 La sous muqueuse	12
Chapitre II : La maladie cœliaque	
II. La maladie cœliaque	14
II.1 définition	14

II.2 Historique.....	14
II.3 Epidémiologie	15
II.3.1 Incidence.....	15
II.3.2 Prévalence	16
II.4 Facteurs d'apparition de la maladie	18
II.4.1 Facteurs environnementaux.....	18
II.4.2 Autres facteurs environnementaux	20
II.4.3 Facteurs génétiques	21
II.4.4 Facteurs immunologiques.....	22
II.5 Physiopathologie de la maladie cœliaque.....	24
II.5.1 Facteurs Génétiques	25
II.5.1.a Les molécules HLA	25
II.5.2 Facteurs environnementaux	26
II.5.2.a Le gluten.....	26
II.5.3 Facteurs immunitaires.....	29
II.5.3.a Immunité innée.....	31

II.5.3.b Immunité adaptative.....	31
II.6 Complications et symptômes de la maladie cœliaque	33
II.7 Pathologies associées.....	34
II.8 Symptômes de la maladie cœliaque	36
II.9 Diagnostic de la maladie cœliaque.....	37
II.9.1 Clinique	39
II.9.2 Sérologie.....	39
II.9.3 Histologie.....	40
II.10 Traitement	41
Conclusion et perspectives.....	44
Références bibliographiques.....	45
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Liste des abréviations

Ac	Anticorps.
Ag	Antigène.
CD	Cluster of differentiation.
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité.
CPA	Cellule présentatrice d'antigène.
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4.
GTP	Guanosine triphosphate.
HLA	Human leukocyte antigen.
IFN	Interféron.
Ig	Immunoglobuline.
IL	Interleukine.
JS	Jonctions serrées.
L1	Première vertèbre lombaire.
Ly	Lymphocytes.
NK	Cellules tueuses naturelles.
SGNC	Sensibilité au gluten non cœliaque.
T11	11ème vertèbre thoracique.
TGF	Transforming growth factor.
TNF	Cytokine inflammatoire.
tTG2	Transglutaminase tissulaire de type 2.



Liste des figures

Figure 01. Le système digestif	05
Figure 02. Les entérocytes.....	10
Figure 03. Les cellules caliciformes	11
Figure 04. Composition des protéines du blé.....	18
Figure 05. Composition du gluten.....	19
Figure 06. Représentation des mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires entraînant les lésions de la muqueuse intestinale au cours de la maladie cœliaque.....	20
Figure 07. Pathogénèse de la maladie cœliaque.....	23
Figure 08. Facteurs environnementaux, immunologiques, génétiques impliqués dans la maladie cœliaque.....	24
Figure 09. Interaction des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires induisant la maladie cœliaque.....	25
Figure 10. Localisation et présentation d'une molécule HLA-DQ.....	26
Figure 11. Composition du gluten.....	27
Figure 12. Passage paracellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B).....	28
Figure 13. Passage transcellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B).....	28
Figure 14. Activité enzymatique de la TG2.....	29
Figure 15. Différentes formes de la transglutaminase 2.....	30
Figure 16. Représentation schématique de la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque.....	32
Figure 17. Manifestations extra-intestinales et complications de la MC selon la réponse au régime sans gluten précoce et l'âge typique de développement.....	33
Figure 18. Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque.....	38
Figure 19. Aliments sans gluten.....	43



Liste des tableaux

Tableau 01. Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien	17
Tableau 02. Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte	35
Tableau 03. Présentation clinique de la maladie cœliaque.....	37
Tableau 04. Performance des marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque.....	40
Tableau 05. Aliments à éviter et à utiliser dans un régime sans gluten.....	42





Introduction



Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune résultant de la rencontre d'un individu génétiquement prédisposé avec un antigène alimentaire très répandu, le gluten. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'intestin grêle caractérisée par la présence d'une atrophie villositaire duodénojunale associée à des degrés divers de malabsorption et une signature immunologique avec présence d'anticorps spécifiques (Desportes-Livage et Detry, 2005). L'activation du système immunitaire inné conjointe à celle du système immunitaire adaptatif explique l'inflammation intestinale et les manifestations cliniques qui impactent fortement sur la qualité de vie des malades. La suppression du gluten de l'alimentation guérit la maladie sur les plans clinique, biologique et histologique. La poursuite du régime sans gluten pendant toute la vie est recommandée dans le but essentiel de prévenir les complications de la maladie cœliaque, en particulier l'ostéoporose et les affections malignes (Hello *et al.*, 2016).

L'essor de gammes de produits dits « sans gluten » ces dernières années a permis une prise de conscience de la population sur la réalité de cette pathologie allant même jusqu'à devenir aujourd'hui un phénomène sociétal. Cependant la confusion entre intolérance et allergie au gluten est encore souvent présente (Bouteloup, 2016).

La connaissance actuelle de cette pathologie auto-immune a servi de catalyseur pour le développement de nouveaux outils diagnostics et pour la prise en charge thérapeutique qui se cantonne aujourd'hui à l'éviction totale du gluten dans l'alimentation mais qui, semble-t-il, pourrait déboucher, dans quelques années, sur l'apparition de nouvelles thérapeutiques (Kandula et Deodhar, 2011).

Dans un premier temps nous décrirons les caractéristiques de la maladie cœliaque en développant ses nombreux symptômes, ses complications et ses méthodes diagnostiques avec la sortie récente d'un autotest vendu en officine.

Puis nous détaillerons la composition du gluten et quels aliments en constituent une source, quelle est son utilité et pourquoi est-il, aujourd'hui si répandu dans notre alimentation. Nous pourrions alors nous demander si nous ne sommes pas trop exposés au gluten et quelle est la réalité des normes sur le taux de gluten imposées dans les aliments.

Nous aborderons le mécanisme immunologique de cette intolérance qu'il ne faut pas confondre avec une allergie ni avec une hypersensibilité au gluten.

Les malades diagnostiqués devront s'astreindre à un régime sans gluten strict, nous enquêterons ainsi sur les gammes de produits disponibles ainsi que leur composition et mode de fabrication.

Les patients devront revoir l'intégralité de leur mode de vie, nous verrons dans quelle mesure il se fait, il ne s'agit pas seulement de revoir son alimentation mais aussi de changer certains gestes du quotidien et de prendre le temps de s'informer sur les produits. Les conseils avisés du pharmacien et du diététicien sont alors primordiaux pour accrocher les patients à leur nouvelle vie ainsi que le soutien d'une association de patients cœliaques.



Chapitre I

Le tube digestif



I.1 Définition

Le tube digestif est un tube creux qui s'étend de la cavité buccale à l'anus. A partir de l'œsophage, la paroi digestive comporte quatre couches concentriques qui sont, du dedans au dehors : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et l'adventice (Kohler, 2011).

Comme son nom l'indique, l'appareil digestif assure la digestion, c'est à- dire l'ensemble des actes mécaniques et sécrétoires qui concourent à transformer les aliments en nutriments, en substances directement assimilables par l'organisme. Les organes qui assurent ces étapes (dents, glandes salivaires, estomac, gros intestin) vont présenter des différences morphologiques remarquables en fonction du mode d'alimentation de chaque espèce animale (Özgür, 2004).

I.2 Composition de tube digestif

Il se compose de:

- Des zones de passage: l'oropharynx, l'œsophage et le canal anal.
- Des zones digestives: l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin où les aliments sont digérés et absorbés (Santé-Lhoutellier *et al.*, 2017) (**Figure 01**).

I.2.1 Œsophage

Il possède un rôle unique, moteur et livre passage aux aliments. Seule la partie terminale de l'œsophage, la jonction œsogastrique, est contenue dans l'abdomen. Il mesure 25cm pour un diamètre allant de 20 à 25 mm (Franck *et al.*, 2012).

I.2.2 Estomac

C'est un organe dont la fonction est double : motrice (brassage du chyme gastrique) et sécrétoire (participation à la fonction digestive). Il est placé dans un plan frontal sous l'épigastre, à l'étage sus-mésocolique et fait suite directement à l'œsophage abdominal et au cardia. Il s'étend de la 11ème vertèbre thoracique (T11) à la première vertèbre lombaire (L1).

I.2.3 Duodénum

Le duodénum, partie initiale de l'intestin grêle, forme un cadre autour du pancréas. On lui décrit donc 4 côtés: D1, D2, D3, D4 (Couvelard, 2009).

I.2.4 Intestin Grêle

Il fait immédiatement suite au duodénum après l'angle duodéno-jéjunal. Il mesure 6 à 8m entre cet angle et la valvule iléo-caecale de Bauhin dans la fosse iliaque droite.

On lui distingue deux parties en fonction de l'orientation de ses anses : les premières anses horizontales, forment le jéjunum, les anses terminales, verticales, forment l'iléon. Ces anses sont enveloppées dans du péritoine, constituant le mésentère. En arrière, entre l'angle duodéno-jéjunal et la valvule iléo-caecale, sur une quinzaine de centimètres, oblique en bas et à droite, s'étend la racine du mésentère, zone d'apport vasculaire. C'est autour de ce point d'attache que flotte dans l'abdomen l'ensemble de l'intestin grêle (Boyer *et al.*, 2012).

I.2.5 Colon

Il forme un cadre autour de l'abdomen et fait suite à la dernière anse iléale après la valvule iléo-caecale (valvule de Bauhin) pour se terminer au niveau de la jonction recto-sigmoïdienne. Sa longueur totale est d'environ un mètre cinquante. On lui distingue 5 parties : caecum, côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant et iliaque, côlon sigmoïde (Baud *et al.*, 2015).

I.2.6 Canal Anal

Le canal anal prolonge le rectum en bas et en arrière jusqu'à la marge anale. Sa muqueuse est soulevée par une dizaine de replis verticaux formant les « Colonnes de Morgagni » se terminant à leur base par des replis formant des valvules, lieu de jonction muqueuse rectale glandulaire-muqueuse anale malpighienne. L'anus possède un système de continence développé, matérialisé par, outre le faisceau puborectal du muscle élévateur de l'anus, un sphincter interne (épaississement de la couche musculaire circulaire) et un sphincter externe (muscle strié volontaire cravatant le canal anal) (De Calan *et al.*, 2004).

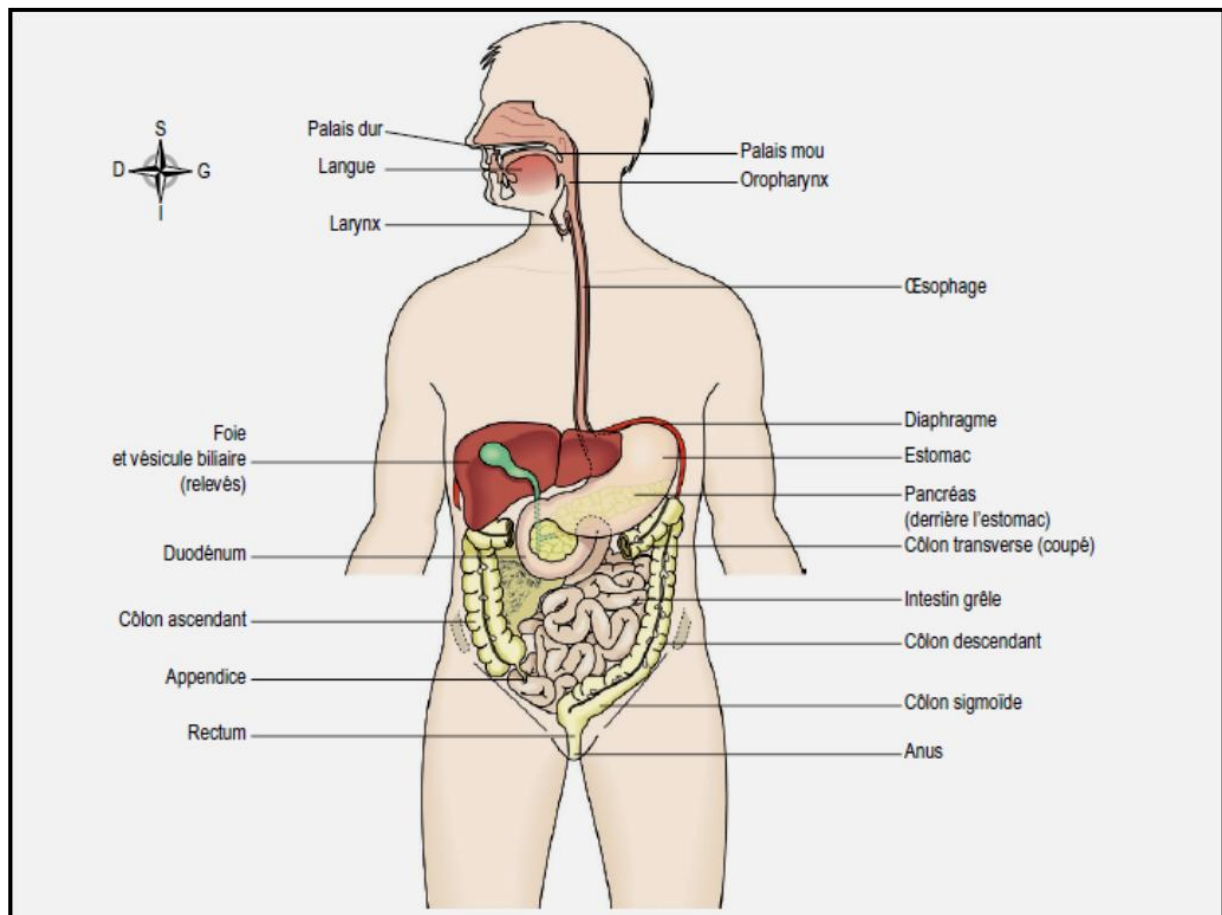


Figure 01 : Le système digestif (Waugh et Grant, 2015).

I.3 Fonctions du tube digestif

La fonction principale de l'intestin est d'absorber l'eau et les nutriments contenus dans notre alimentation pour les rendre disponibles au reste de l'organisme. La surface d'absorption offerte par l'intestin grêle est optimisée par la présence de valvules conniventes (valvules de Kerkring), qui forment des replis au niveau du jéjunum (Safine, 2002).

I.3.1 Motricité

Grâce à laquelle les aliments subissent des transformations mécaniques qui les homogénéisent et les mêlent aux sécrétions digestives (notamment enzymatiques) (Fanica, 2008).

I.3.2 Sécrétion

Transport d'eau, d'électrolytes, de substances depuis les cellules du tractus digestif vers la lumière digestive.

I.3.3 Digestion

Située au niveau de l'intestin grêle (siège principal). Débute dès la mastication (sécrétion salivaire). Classiquement subdivisée en :

- Digestion intra-luminale (extra-cellulaire): par les enzymes salivaires, gastriques, pancréatiques,
- Digestion membranaire: par les enzymes de la bordure en brosse des entérocytes (l'entérocyte est la cellule absorbante de l'intestin grêle)
- Digestion intra-entérocytaire: par les enzymes situées à l'intérieur des entérocytes (Lecleire,2008).

I.3.4 Absorption

Résultante de flux permanents et abondants d'eau et de substances dissoutes, de la lumière du tube digestif vers le milieu extra-cellulaire et inversement de régulation du milieu intérieur.

- Para-cellulaire : faible.
- Trans-cellulaire :
 - Pinocytose,
 - Diffusion passive.
 - Transfert par combinaison chimique : transporteur
- Transfert actif : énergie dépendante,
- Diffusion facilitée : énergie indépendante. (Rodrigues, 2017).

I.4 Anatomie de l'intestin grêle

L'intestin grêle comprend :

I.4.1 Duodénum

Long d'environ 25 cm, le duodénum débute à la sortie du pylore. Sa forme de C semble moulée sur la tête du pancréas et détermine quatre portions.

- Le bulbe duodénal, courte portion horizontale, va de droite à gauche, juste devant la première vertèbre lombaire ; le bulbe est le siège des ulcères du duodénum.
- La portion descendante court le long du bord droit des 3^e et 4^e vertèbres lombaires, devant le rein droit.
- Une portion transversale de droite à gauche, passe sous le pancréas et devant l'aorte.
- Une dernière portion oblique vers le haut et la gauche se continue par le jéjunum.

Au milieu de la portion descendante se trouve un renflement, l'ampoule de Vater ou papille duodénale majeure, dans laquelle s'ouvrent

- le canal cholédoque qui amène la bile du foie,
- le canal de Wirsung qui libère le suc pancréatique.

Le débit de ces sécrétions est réglé par un muscle, le sphincter d'Oddi. (Universalis, 2015).

I.4.2 Jéjunum

Long d'environ 2,5 m, le jéjunum occupe globalement le centre de la cavité abdominale qu'il parcourt en effectuant de nombreux replis appelés anses. Le jéjunum paraît plus rouge que le reste de l'intestin grêle du fait de sa riche vascularisation. Le jéjunum se continue avec l'iléon sans limites nettes.

I.4.3 Iléon

Long d'environ 3,6 m, l'iléon occupe plutôt la partie basse de la cavité abdominale, entre les parties ascendante et descendante du côlon. Il est également disposé sous forme d'anses.

L'iléon se termine au niveau du caecum, dans la fosse iliaque droite, où il débouche par la valvule de Bauhin, un système anti-retour qui interdit toute remontée de déchets du côlon vers l'intestin grêle (Universalis, 2015).

I.5 Physiologie de l'intestin grêle

La paroi intestinale de l'intestin grêle

2 parois de l'intestin grêle :

- La paroi externe de l'intestin grêle :
 - Elle montre de nombreux plis circulaires dont l'activité musculaire permet de faire tourner le chyme sur lui-même.
 - La paroi intestinale contient de nombreuses fibres musculaires lisses, involontaires, qui assurent le brassage et la progression du chyme tout au long de l'intestin grêle.
- La face interne de l'intestin grêle comporte des milliers de saillies d'environ 1 mm, les villosités intestinales, qui lui confèrent un aspect duveteux et multiplient cinq à six fois la surface interne :
 - Chaque villosité est le siège de microvillosités, visibles uniquement au microscope électronique. La densité des villosités diminue entre le jéjunum et l'iléon, à mesure que l'on progresse vers le côlon.
 - Au total, la surface d'absorption de l'intestin grêle atteint 200 m² (Kohler, 2011).

➤ Le mésentère

Un feuillet de péritoine, le mésentère intestinal, relie l'intestin grêle à l'arrière de la paroi abdominale.

Il contient les artères qui apportent le sang frais, les veines portes qui remontent le sang chargé de nutriments vers le foie, et les fibres nerveuses végétatives qui régulent le fonctionnement de l'intestin (Laplace, 2008).

➤ **Les glandes intestinales de l'intestin grêle**

L'intestin grêle possède ses propres glandes.

- Dans le duodénum, les glandes de Brunner sécrètent un mucus qui protège la paroi contre l'acidité du chyme et les enzymes gastriques.
- Dans le jéjunum et l'iléon, les glandes de Lieberkühn :
 - sécrètent un mucus protecteur,
 - produisent des hormones de la digestion,
 - fabriquent des enzymes digestives et des anticorps (Claire et Chabadel, 2009).

I.6 Histologie de l'intestin grêle

L'intestin fait suite à l'estomac au niveau du pylore. L'intestin grêle est un tube d'environ 5 m de longueur qui se divise en duodénum, court, situé autour du pancréas, en jéjunum qui correspondant environ aux 2/5 de l'intestin grêle et en iléon, qui représente les 3/5 distaux. La transition entre chaque portion est progressive. Les quatre couches décrites plus haut sont présentes au niveau de l'intestin grêle (Kohler, 2011).

I.6.1 Muqueuse

L'augmentation de la surface d'échange pour augmenter l'absorption des nutriments est permise par plusieurs structures : la grande longueur de l'organe ; la présence de valvules conniventes (plis transversaux qui concernent la muqueuse et la sous muqueuse) surtout présentes au niveau du jéjunum, les villosités intestinales (structures étroites intéressant la muqueuse très longues au niveau du duodénum et du jéjunum proximal) et les microvillosités du pôle apical (soit 350 m² de surface d'échange) (Le Moigne *et al.*, 2019).

Chaque villosité est centrée par un axe conjonctif lâche contenant des capillaires fenêtrés situés au contact de la lame basale de l'épithélium de revêtement. La villosité est

drainée par un canal lymphatique borgne : le chylifère. L'axe de la villosité est parcouru par de petits faisceaux de fibres musculaires lisses issus de la muscularis mucosae formant les muscles de Brücke qui viennent s'insérer sur la lame basale de l'épithélium (Poirier *et al.*, 2004).

L'épithélium de la muqueuse de tout l'intestin grêle est simple, prismatique composé de cellules prismatiques à plateau strié appelées entérocytes, de cellules caliciformes et de cellules endocrines (Kohler, 2011).

I.6.2 Les entérocytes

Le plateau strié des entérocytes correspond en microscopie électronique à des microvillosités : prolongements cytoplasmiques réguliers disposés parallèlement les uns aux autres et contenant des microfilaments d'actine, reliés aux protéines transmembranaires par des protéines accessoires (fimbrine et villine) (Poirier *et al.*, 2004).

Les glycoprotéines de la membrane plasmique sont très abondantes au niveau des microvillosités et forment le glycolemme ou glycocalix.

Au niveau du pôle latéral des entérocytes, des systèmes de jonction assurent l'étanchéité de l'espace intercellulaire (jonctions serrées les plus apicales : zonula occludens) et la cohésion des cellules (zonula adhérens et desmosomes) (Bonnin et Dalle, 2018) (**Figure 02**).

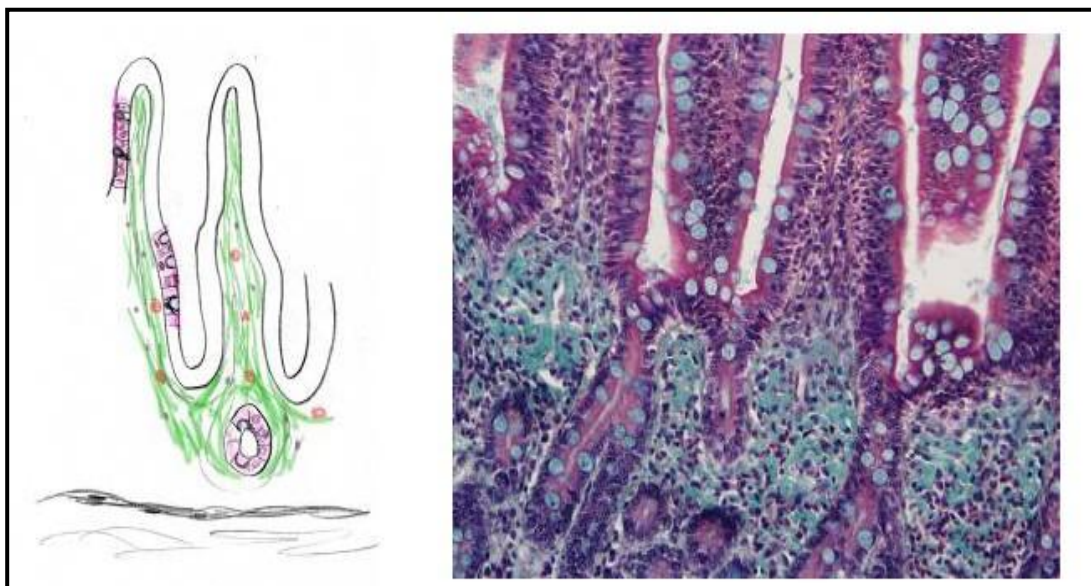


Figure 02 : Les entérocytes (Kohler, 2011).

I.6.3 Les cellules caliciformes

Elles élaborent du mucus et sont dites à pôle ouvert. Les grains de sécrétion sont accumulés au pôle apical et refoulent le noyau dans la région basale qui est plus étroite.

Le chorion de la muqueuse est un tissu conjonctif lâche contenant les glandes de Lieberkühn : L'épithélium des villosités se prolonge dans le chorion pour former les glandes de Lieberkühn qui comporte des entérocytes, des cellules à mucus, des cellules entérochromaffines et des cellules de Paneth. Les cellules de Paneth sont regroupées à la base des glandes de Lieberkühn. Elles ont un cytoplasme basophile et élaborent des grains de sécrétion contenant du lysozyme, enzyme capable de détruire la paroi bactérienne. Leur cytoplasme est riche en lysosomes (Compérat *et al.*, 2004).

Toutes les cellules de l'épithélium ont une vie courte et sont constamment renouvelées à partir de cellules souches pluripotentes situées dans le col des glandes de Lieberkühn. Les cellules différenciées en entérocytes ou en cellules caliciformes migrent le long des villosités.

La muscularis mucosae est fine tout au long de l'intestin grêle formée de quelques cellules musculaires lisses disposées de façon concentrique (Kohler, 2011) (**Figure 03**).

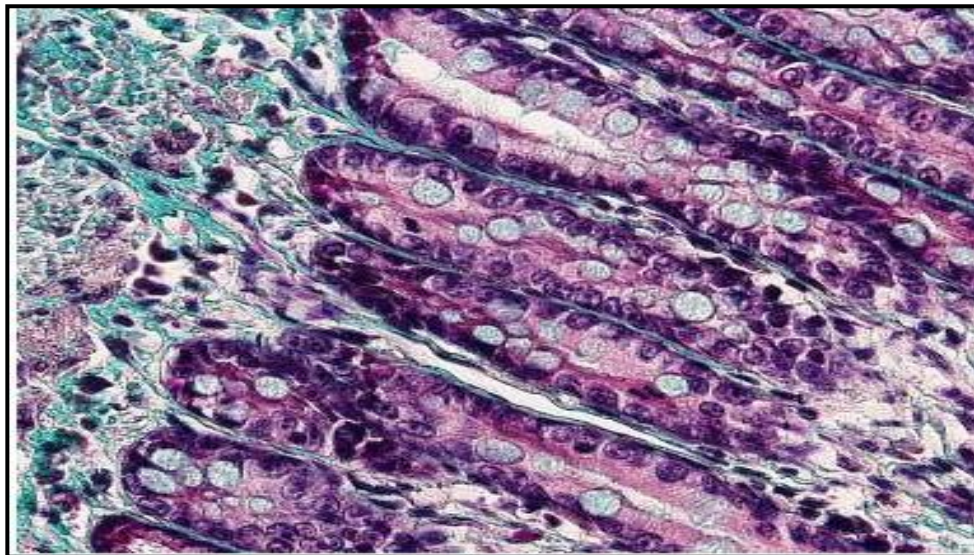


Figure 03 : Les cellules caliciformes (Kohler, 2011).

I.6.4 La muqueuse de l'iléon

L'iléon est caractérisé par l'abondance croissante des cellules caliciformes et des glandes de Lieberkühn. De plus, au niveau de l'iléon, se trouvent les plaques de Peyer, organe lymphoïde annexé au tube digestif formé de follicules lymphoïdes qui sont situés dans le chorion de la muqueuse et qui s'étendent dans la sous muqueuse. En regard des follicules, l'épithélium perd ses villosités et forme un dôme où il apparaît entre les entérocytes des cellules M : cellules présentant au niveau de leur pôle basal des invaginations où viennent se loger des lymphocytes. Ces cellules sont des cellules présentatrices des antigènes provenant de la lumière intestinale. L'iléon se termine au niveau de la valvule iléo-caecale ou valvule de Bauhin. A ce niveau la composante circulaire de la musculature est renforcée pour constituer un sphincter (Poirier *et al.*, 2004).

I.6.5 La sous muqueuse

Elle est sans particularité sauf au niveau du duodénum où elle comporte les glandes de Brunner. Ce sont des glandes tubulo-acineuses dont les canaux excréteurs traversent la muscularis mucosae et s'abouchent dans la lumière de l'intestin. Le produit de sécrétion est une mucine alcaline qui protège la muqueuse duodénale de l'acidité gastrique et élève le pH du contenu intestinal à une valeur optimale pour l'action des enzymes pancréatiques (Khalifa *et al.*, 2011).

➤ **Histophysiologie** de l'intestin grêle :

- Fonction de **digestion** grâce au produit de sécrétion élaboré par les cellules de l'épithélium de revêtement, par les glandes de la muqueuse et par les glandes annexes (foie, pancréas) déversé dans la lumière intestinale
- Fonction d'**absorption** des produits de la digestion (monosaccharides, acides aminés, acides gras et mono glycérides) augmentée par la surface d'échange importante (Lecleire, 2008).
- Fonction **mécanique** : Progression du bol alimentaire grâce à des ondes de contraction définissant le péristaltisme provoquées par la contraction et la relaxation des couches de la musculature (sous l'action de neurones intrinsèques de la paroi)

- Fonction **endocrine** grâce aux cellules appartenant au système endocrine diffus qui élaborent des hormones peptidiques ou de neurotransmetteurs.
- Fonction de **défense immunitaire** vis-à-vis des nombreux antigènes provenant de la dégradation de micro-organismes ou apportés par l'alimentation (Idelman et Verdeti, 2020).



Chapitre II

La maladie coéliqua



II. La maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune due à une intolérance à une ou plusieurs fractions protéiques du gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. C'est une maladie intestinale chronique la plus fréquente chez les enfants. Elle est le résultat de l'interaction entre l'environnement et des troubles immunitaires et des facteurs génétiques (Ghraiiri *et al.*, 2012).

Ses manifestations cliniques sont très variables et les plus typiques sont : diarrhée chronique, ballonnements, cachexie progressive et vomissement. Cette maladie est caractérisée par la présence d'une atrophie villositaire duodénojéjunale associée à des degrés divers de malabsorption et une signature immunologique (présence d'anticorps antiendomysium et antitransglutaminase) (Yersin et Dewarrat, 2010).

II.2 Historique

Tout a commencé au IIe siècle après Jésus-Christ, lorsqu'Aratée de Cappadoce, un ancien médecin grec contemporain de Galien, a qualifié la diarrhée chronique, les ballonnements et la cachexie progressive de syndrome de malabsorption chronique. Une partie de la population pédiatrique. Il a reconnu l'origine intestinale de la maladie et l'a appelée maladie cœliaque du grec koeliakos, qui signifie littéralement douleur dans l'intestin (Malamut *et al.*, 2009).

-En 1888, le médecin anglais Samuel a publié dans "The St. Bartholomew's Hospital Report" son célèbre article «On the Celiac Affection» et est souvent considéré comme le premier auteur à décrire la maladie cœliaque (Molkhou, 2016).

- En 1950, le pédiatre néerlandais Willem Dick établit formellement le lien entre la consommation de produits céréaliers et les manifestations de la maladie. Il a déterminé l'effet déclenchant d'une protéine : le gluten. Il fut le premier à remarquer une amélioration de la santé des jeunes enfants malades qui manquaient de blé dans leur alimentation (Colomb *et al.*, 2003).

- Depuis 1957, l'utilisation de capsules Crosby pour la biopsie intestinale permet de mettre en évidence des modifications histologiques de la muqueuse intestinale (Malamut *et al.*, 2009).

- À partir de 1970, la découverte d'anticorps sériques contre le gluten et d'enzymes endogènes a permis de déterminer les caractéristiques auto-immunes de la MC (Catroux *et al.*, 2017).

- Ellis et Linaker ont décrit le cas pour la première fois en 1978. Il s'agissait d'une femme de 43 ans souffrant de diarrhée chronique intermittente avec douleur péri-ombilicale et distension abdominale, mais sans perte d'appétit ni de poids. La mise en place d'un régime sans gluten a entraîné une disparition de ses symptômes, qui sont réapparus dès la réintroduction du gluten dans son alimentation. Le gluten fut rendu responsable malgré la biopsie jéjunale normale (Lepers *et al.*, 2004).

- En raison de tests sérologiques et d'études épidémiologiques dans les années 1990, la communauté scientifique a découvert que la MC a longtemps été considérée comme une maladie infantile rare, plus fréquente qu'initialement rapporté, et qu'elle peut apparaître à tout âge (Bommelaer et Stef, 2009).

- Jusqu'en 2012, l'intolérance au gluten était appelée maladie cœliaque ou allergie au blé. Cependant, certaines études ont souligné l'existence d'une autre forme d'intolérance au gluten. Cette nouvelle entité est nommée « gluten sensitivity », « non-celiac gluten sensitivity » ou en français « sensibilité au gluten non cœliaque » (SGNC). Il semble que ce soit le syndrome d'intolérance au gluten le plus courant aujourd'hui (Molokou, 2016).

II.3 Epidémiologie

Un grand nombre d'études récentes ont montré que la maladie cœliaque est l'une des maladies chroniques les plus courantes chez l'homme dans de nombreuses régions du monde (Biver et Uebelhart, 2013).

II.3.1 Incidence

Au cours des 30 dernières années, l'incidence de la maladie cœliaque, le nombre de nouveaux cas notifiés à la population chaque année, a augmenté de manière significative,

passant de 2 à 13 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (Bobossi-Serengbe *et al.*, 2000).

Grâce à de meilleurs outils de diagnostic et à un dépistage complet des groupes à haut risque, le nombre de nouveaux cas de maladie cœliaque a considérablement augmenté (Geoffroy *et al.*, 2015).

Des études séro-épidémiologiques indiquent que pour chaque cas diagnostiqué de maladie cœliaque, il y aura 3 à 7 cas non diagnostiqués (Rewers, 2005).

II.3.2 Prévalence

En raison de facteurs génétiques et environnementaux, la prévalence de la maladie cœliaque varie d'un pays à l'autre. La maladie cœliaque est relativement courante dans les pays occidentaux et quasi inexistante en Asie et en Afrique noire (Olives, 2010).

Récemment, le développement des tests sérologiques et leur application dans les études de dépistage épidémiologique ont montré que la prévalence accidentelle de la MC en Europe est de 5 ou plus. De même, aux États-Unis, en Amérique latine et en Australie (Turck, 2005).

Pendant longtemps, la maladie cœliaque a été considérée comme une maladie rare en Amérique du Sud, mais des études récentes ont montré que la prévalence de cette maladie est plus élevée. En revanche, la prévalence de la MC en Afrique du Nord est proche de celle observée en Europe (Malamut et Cellier, 2010).

En Algérie, le taux de prévalence est encore inconnu. Les informations fournies sont de Boudraa *et al.* (2008), qui ont parlé du taux de prévalence dans l'est de l'Algérie (**Tableau 01**).

Tableau 01: Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien (Boudraa *et al.* 2008).

Wilaya	Prévalence (%)
Guelma	1.4
Khenchla	0.88
Mila	1.7

Dans l'est de l'Algérie, la prévalence de la maladie cœliaque en 2003 était de 1,4 à Guelma, de 1,7 à Mila et de 0,88 à Khenchla. La prévalence moyenne calculée dans les trois villes est d'au moins 1,33 (Mahroug *et al.*, 2020).

A Oran, au 31 décembre 2007, la prévalence de la maladie cœliaque symptomatique chez les enfants de moins de 15 ans était de 1,09 (Boudraa *et al.*, 2008).

Age : L'autre découverte essentielle est que la MC peut se déclarer à tous les âges. Ce n'est plus une maladie uniquement à découverte infantile comme initialement rapportée. Les 2 pics de manifestation sont, chez le nourrisson : entre 6 mois et 2 ans (au moment de la diversification alimentaire avec l'introduction de farines) et à l'âge adulte : entre 20 et 40ans (Catassi *et al.*, 2014).

Sexe : le sex-ratio des garçons est de 1/1. Chez les adultes, la prévalence des femmes est 2 à 3 fois supérieure à celle des hommes. Comme pour les autres maladies auto-immunes, il n'y a actuellement aucune explication précise à cette prédominance des femmes. Certains auteurs expliquent en partie l'épidémie par le fait que les femmes consultent davantage leur santé que les hommes (Touré *et al.*, 2009).

Race : Elle touche principalement les sujets de type caucasien, et les blancs sont 2 à 3/1 plus fréquents que les noirs (Fasano *et al.*, 2003).

II.4 Facteurs d'apparition de la maladie

La maladie cœliaque est une maladie multifactorielle. Son apparition dépend inévitablement de l'exposition orale au gluten, mais elle dépend aussi d'autres facteurs, comme la prédisposition génétique, de facteurs infectieux mal connus, ou l'introduction prématurée du gluten dans l'alimentation des enfants (Olives, 2010).

II.4.1 Facteurs environnementaux

Le facteur déclencheur environnemental majeur de la MC est l'ingestion de «gluten», qui est le terme utilisé pour décrire la fraction protéique du blé, de l'orge et du seigle. L'apport quotidien en gluten est habituellement de 10 à 15 g de gluten par jour (Bouteloup, 2016).

➤ Le gluten

Le gluten est une protéine du blé, de l'orge et du seigle, il est constitué de prolamines (gliadine pour le blé, hordéine pour l'orge, sécaline pour le seigle), riches en glutamine et proline (Barre *et al.*, 2017) (**Figure 04**) (**Figure 05**).

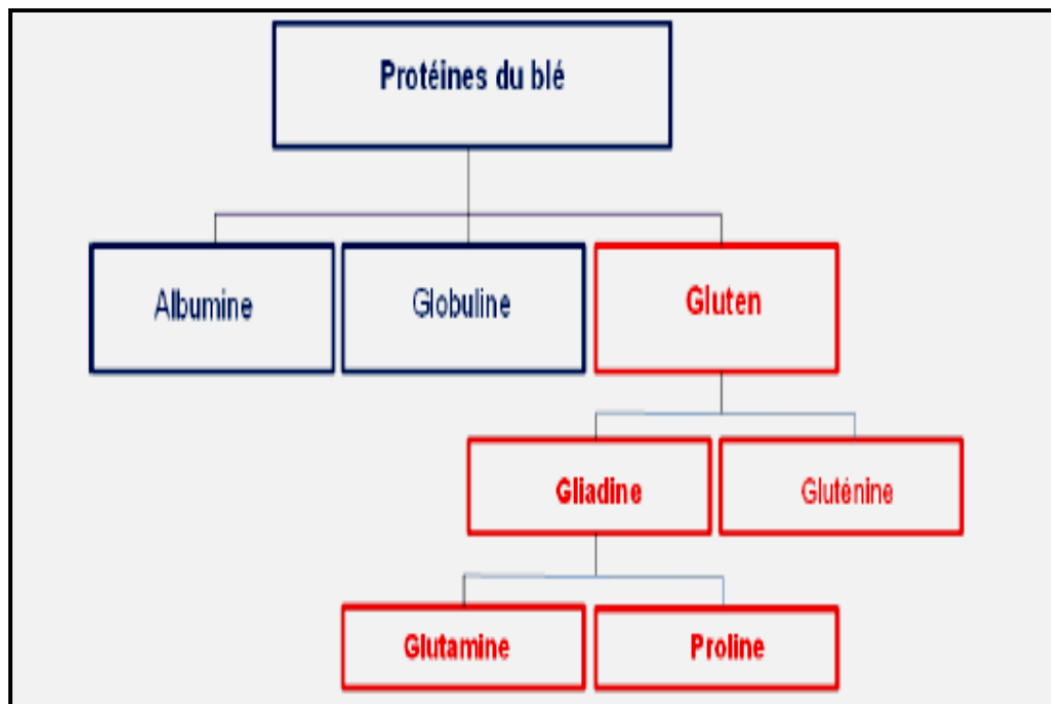


Figure 04: Composition des protéines du blé (Di Sabatino et Corazza, 2012).

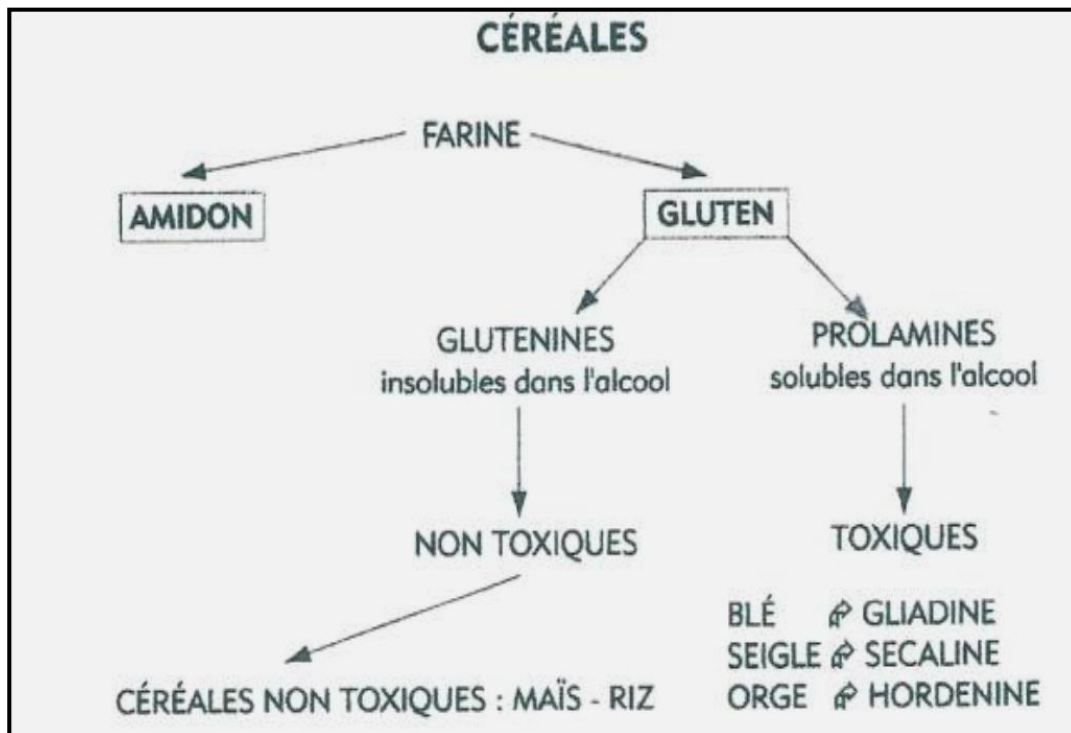


Figure 05 : Composition du gluten (Padalino *et al.*, 2016).

Le gluten soluble dans l'alcool constitue en partie la gliadine, qui est un composant toxique dans la maladie coeliaque, et est présente en abondance dans le blé, où les prolamines sont des alpha-gliadines.

- l'orge, où les prolamines sont des hordénines.
- Le seigle, où les prolamines sont des sécalines.
- Le triticale, hybride synthétique de blé et de seigle.
- L'avoine, où les prolamines sont des avénines. (Dutau et Rancé, 2007).

Ces prolamines sont résistantes aux enzymes protéolytiques gastro-intestinales et entrent en contact avec la muqueuse intestinale, où elles sont absorbées par l'épithélium, et servent alors de substrats à la transglutaminase tissulaire. La transglutaminase transforme par désamidation les glutamines en dérivés d'acides glutamiques qui se lient aux molécules Human leukocyte antigen (HLA) DQ2 ou DQ8 situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (Lepers *et al.*, 2004).

Ces dérivés sont reconnus par les lymphocytes T Cluster of differentiation 4 (CD4) intestinaux, impliqués dans la stimulation du système immunitaire inné et adaptatif. Grâce au

système immunitaire inné, les cellules T CD4 induisent un environnement pro-inflammatoire, activant les cellules T CD8 intra épithéliales et les cellules tueuses naturelles (NK) responsables de l'apoptose des cellules intestinales. La cytokine pro-inflammatoire interleukine 15 (IL15) joue un rôle important dans la dégradation de la barrière épithéliale en détruisant directement les jonctions serrées et en activant indirectement ces lymphocytes T CD8 intra épithéliaux (Malamut *et al.*, 2009).

En raison du système immunitaire acquis, les lymphocytes T CD4 spécifiques du gluten induisent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétoires. L'immunoglobuline A (IgA) et l'immunoglobuline G (IgG) anti-gliadine et anti-transglutaminase peuvent également provoquer des lésions épithéliales (Kolopp-Sarda, 2016) (**Figure 06**).

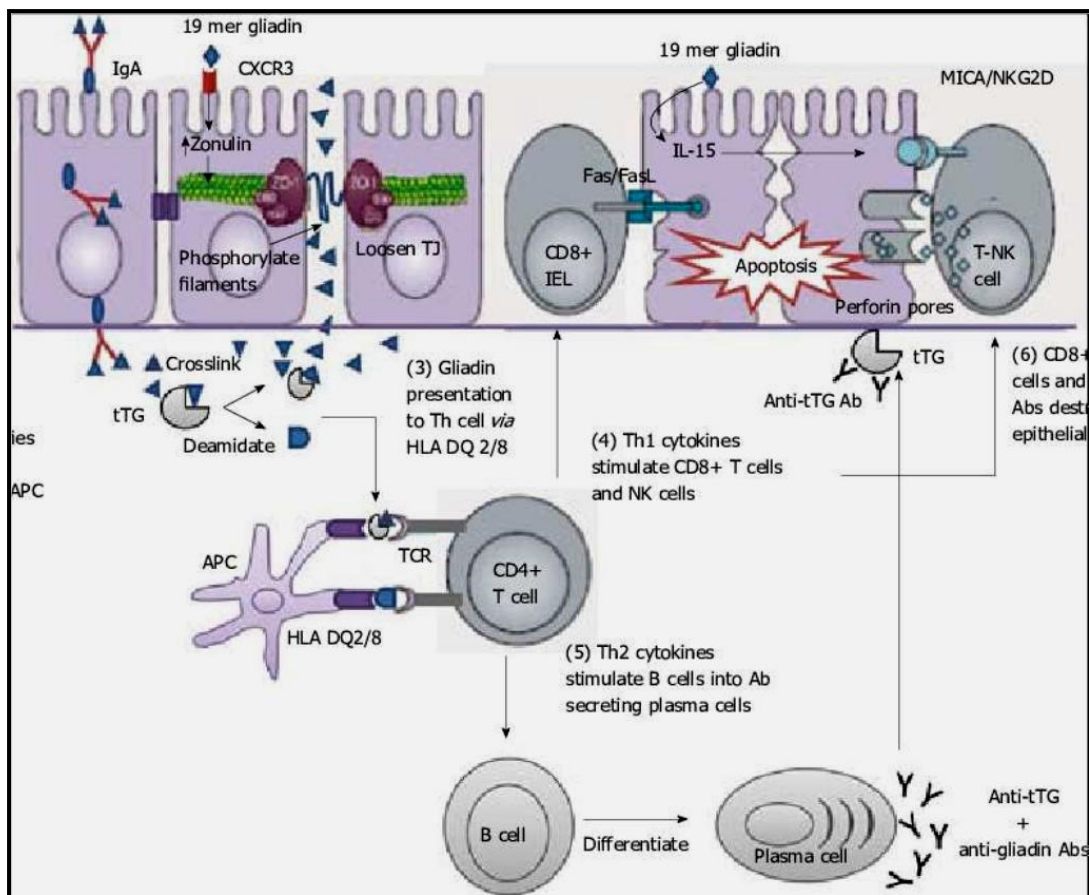


Figure 06: Représentation des mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires entraînant les lésions de la muqueuse intestinale au cours de la maladie cœliaque (Gujral *et al.*, 2012).

II.4.2 Autres facteurs environnementaux

Les sujets intolérants au gluten ont été, en moyenne, allaités deux mois de moins que les sujets non intolérants. Par conséquent, l'allaitement a un effet protecteur. L'association de gluten pendant l'allaitement peut réduire le risque de maladie cœliaque. Dans une famille qui compte déjà un enfant souffrant d'intolérance au gluten, il est recommandé à la mère d'allaiter le suivant (Cerf-Bensussan et Jabri, 2001).

Les infections intestinales favoriseraient l'apparition de la maladie. Certains virus comme le rota virus ou l'adénovirus entraîneraient une fragilité de la muqueuse intestinale, qui favoriserait l'entrée des peptides immunogènes, donc la rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin.

L'hypothèse précédente est renforcée par l'apparition de la maladie chez les sujets ayant un traitement par interféron α , et par la présence de cette cytokine dans l'intestin de malades cœliaques non traités. Elle serait produite lors d'infections virales et entraînerait l'intolérance orale au gluten (Daaboul *et al.*, 2021).

II.4.3 Facteurs génétiques

La maladie cœliaque est une maladie multifactorielle. Son apparition doit dépendre de l'exposition orale au gluten, mais elle dépend aussi d'autres facteurs, comme la prédisposition génétique.

Les maladies cœliaques se produisent chez le patient qui présente des molécules de systèmes HLA DQ2 ou de classe II DQ8. Ces molécules sont exprimées principalement dans le présentateur antigène (CPA) principalement exprimée dans des cellules dendritiques de macrophages et des cellules B. Ce système HLA particulier nécessite des conditions suffisantes pour développer la MC mais non requis.

Certaines études suggèrent que des allèles de régions HLA autres que DQ2 et DQ8 sont impliqués dans le risque de MC. Le nombre important dans la région HLA du chromosome 6 de gènes impliqués dans l'immunité lui confèrent un intérêt tout particulier (Roujon *et al.*, 2013).

Les gènes de la cytokine inflammatoire (TNF) et des protéines de stress cellulaire MICA font partie des gènes candidats souvent évoqués. Cependant, le rôle de certains gènes est parfois surestimé en raison du phénomène de déséquilibre de liaison (Louka et Sollid, 2003).

En plus du complexe HLA, il existe un exemple prometteur de l'apparition de la maladie. Il s'agit du gène Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA4), qui code pour la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques et est localisé sur le chromosome 2. La protéine 4 est impliquée dans la régulation et l'activation des lymphocytes T. Des polymorphismes dans les gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10), le TNF et le Transforming growth factor (TGF) sont également associés à la maladie. Les interleukines IL10 aux propriétés anti-inflammatoires sont produites chez les patients atteints de la maladie cœliaque moins que les individus sains. Ce facteur peut augmenter la gravité de la maladie (Rostom *et al.*, 2006).

Plus de 90 à 95 % des patients atteints de MC sont porteurs du HLA DQ2 et les 5 à 10 % restants sont porteurs du HLA DQ8 (Roujon *et al.*, 2013).

II.4.4 Facteurs immunologiques

La maladie cœliaque est à la croisée des chemins entre les maladies auto-immunes et génétiques. Il s'agit d'une réponse immunitaire anormale à certains peptides du gluten. Au cours de l'étape de digestion, le gluten est décomposé en peptides de différentes tailles, tous immunogènes. La gliadine est un peptide du gluten qui peut survivre à la phase de digestion et peut pénétrer dans l'épithélium digestif et stimuler le système immunitaire sous-jacent. Les changements biochimiques causés par la transglutaminase tissulaire de type 2 (tTG2) augmentent considérablement l'affinité de la gliadine (Godat *et al.*, 2013) (**Figure 07**).

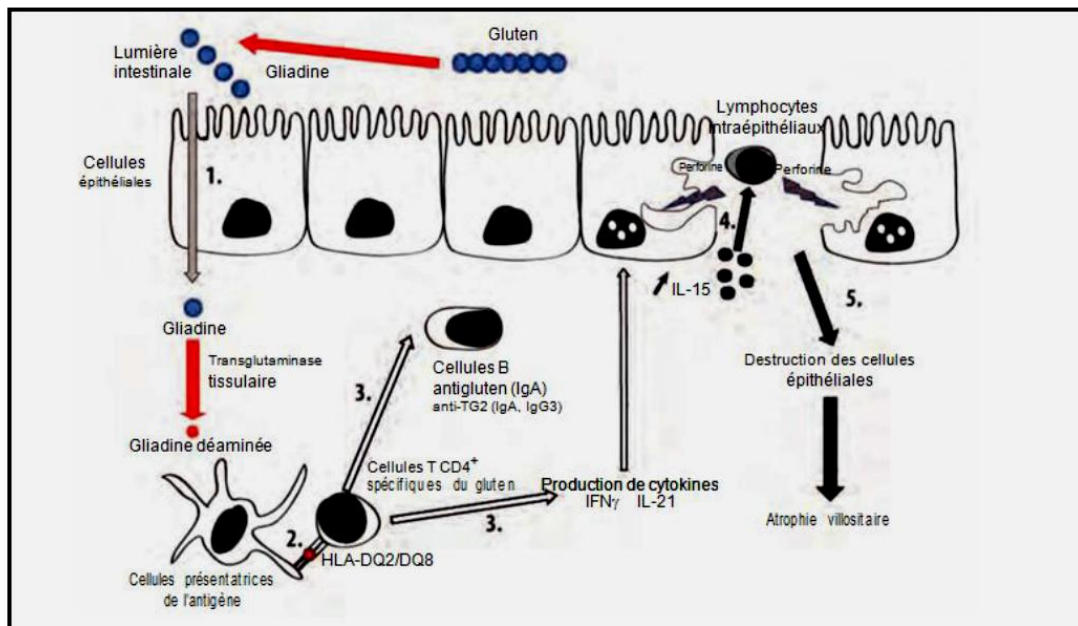


Figure 07 : Pathogénèse de la maladie cœliaque (Merese *et al.*, 2012).

➤ Troubles immunitaires

Les peptides de gluten intacts (gliadine) traversent la sous-muqueuse de l'intestin grêle. Dans la sous-muqueuse, l'enzyme transglutaminase 2 humaine (Dupuis, 2017).

La transglutaminase convertit la glutamine chargée positivement par désamidation. Parmi les résidus d'acide glutamique, ils sont chargés négativement. Cela vous permettra de vous connecter à Découvrez les poches peptidiques chargées positivement des molécules HLA DQ2 ou DQ8. La surface des cellules présentatrices d'antigènes.

Cela conduira à une réponse inflammatoire de type Th1. La production et la réponse humorale de l'interféron gamma et du facteur de nécrose tumorale alpha. Produire des anticorps anti-gliadine, anti-transglutaminase tissulaire et anti-endomysium. La réaction est à l'origine d'atteintes aux éléments histologiques (Nijeboer *et al.*, 2013) (**Figure 08**).

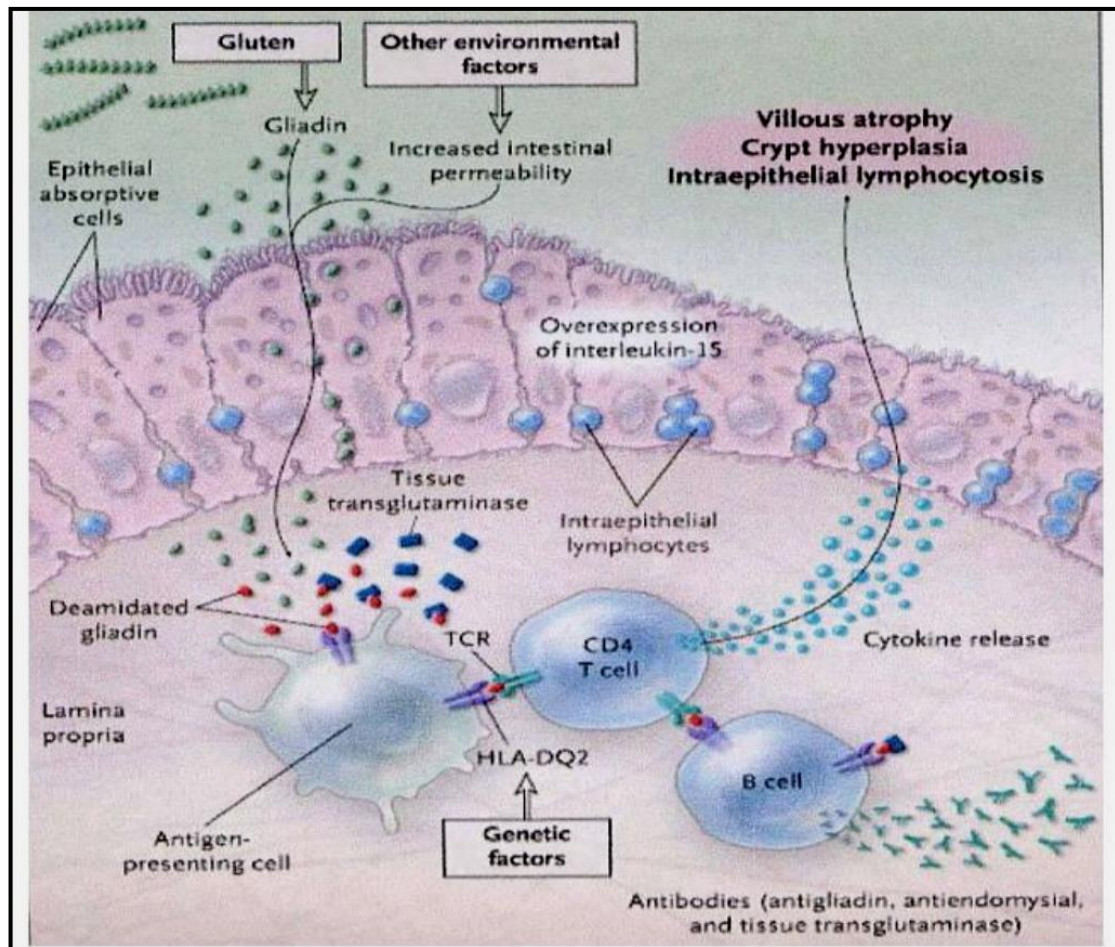


Figure 08: Facteurs environnementaux, immunologiques, génétiques impliqués dans la maladie cœliaque (Roujon *et al.*, 2013).

II.5 Physiopathologie de la maladie cœliaque

Depuis les années 2000, de nombreuses recherches ont été menées pour comprendre la MC. Jusqu'à présent, sa physiopathologie n'a pas été entièrement comprise. Cependant, les scientifiques s'accordent à dire que cette maladie est le résultat d'une interaction entre la génétique, des facteurs environnementaux et une défaillance immunitaire (Kökten *et al.*, 2016) (**Figure 09**).

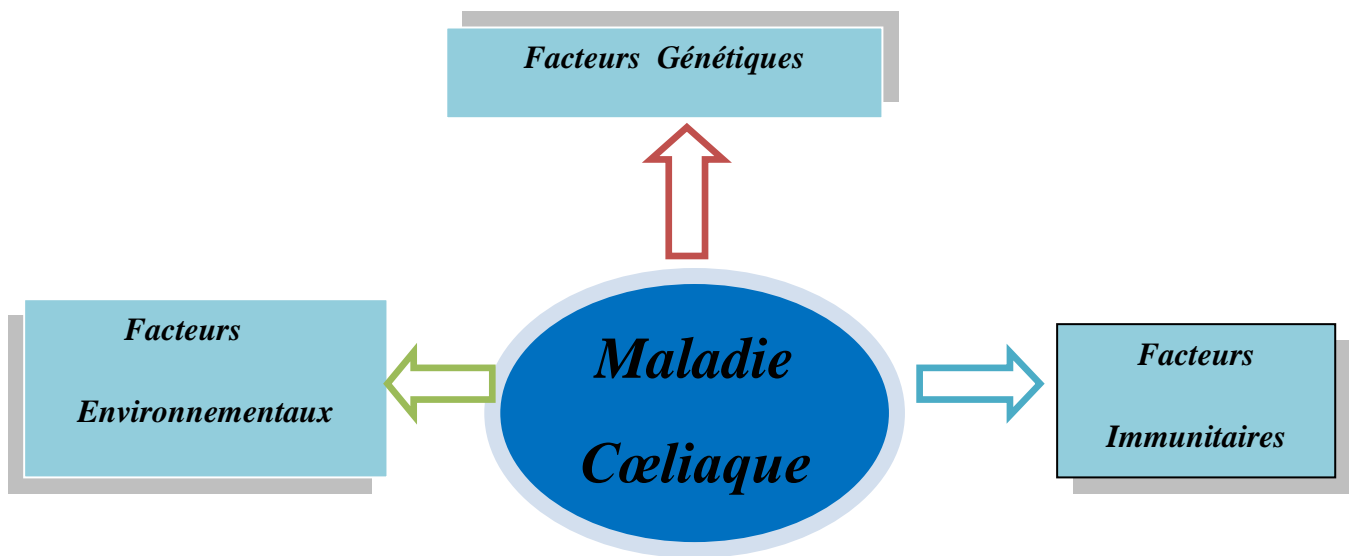


Figure 09 : Interaction des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires induisant la maladie cœliaque.

II.5.1 Facteurs Génétiques

II.5.1.a Les molécules HLA

Les molécules HLA-DQ2/DQ8 chez les patients atteints de MC ont une forte prédisposition génétique (Kupfer et Jabri, 2012). La molécule HLA-DQ appartient au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et est codée sur le chromosome 6p21.3, permettant la présentation des peptides du gluten. Ce sont des récepteurs à la surface des CPA. Comme le montre la figure ci-dessous, la molécule HLA-DQ est un hétérodimère :

- La chaîne α est divisée en deux ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) et est codée par le gène HLA-DQA1.
- La chaîne β est divisée en deux ($\beta 1$ et $\beta 2$) et est codée par le gène HLA-DQB1.

Dans la MC, la génétique est complexe (Kupfer et Jabri, 2012; Martina *et al.*, 2018) (**Figure 10**).

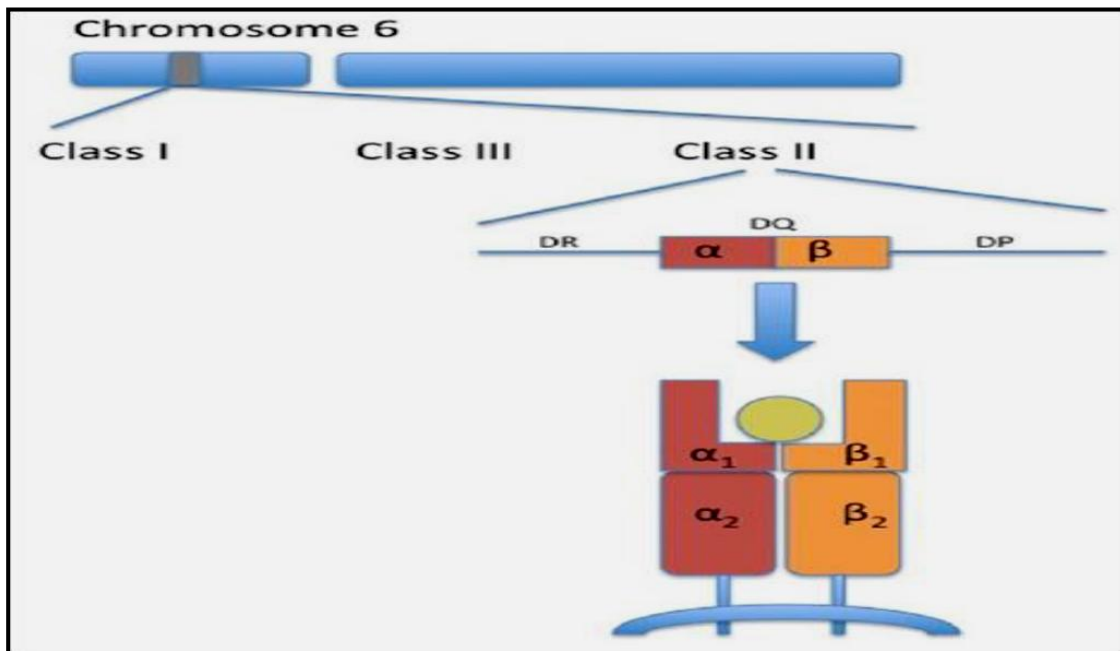


Figure 10: Localisation et présentation d'une molécule HLA-DQ (Kupfer et Jabri, 2012).

II.5.2 Facteurs environnementaux

II.5.2.a Le gluten

Dans la MC, ce sont les protéines de stockage du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine qui constituent la toxicité de ces céréales. Plus précisément le groupe des prolamines dont les gliadines pour le blé, sont les protéines toxiques (**Figure 11**).

La digestion incomplète des fragments de gliadine va alors déclencher chez l'individu différents mécanismes immunitaires ainsi qu'une augmentation de la perméabilité intestinale, comme si le gluten agissait comme un micro-organisme venant infecter l'organisme (50 Malamut *et al.*, 2009).

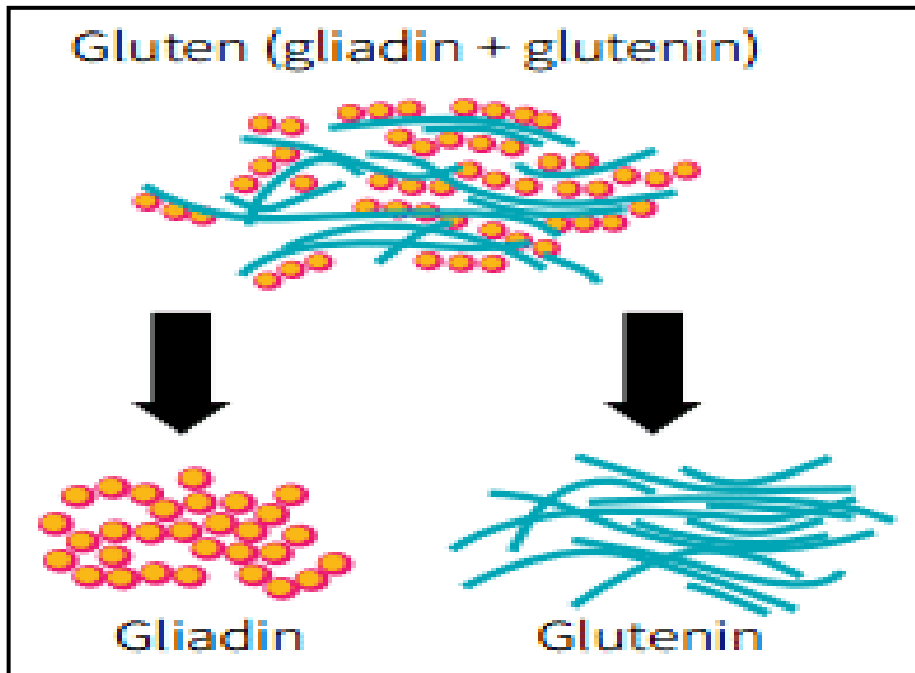


Figure 11 : Composition du gluten (Drago *et al.*, 2006).

Physiologiquement, l'absorption des nutriments et autres antigènes se fait essentiellement à travers l'épithélium intestinal. Les entérocytes sont liés entre eux de manière solide grâce à différentes jonctions : les jonctions serrées (JS), les jonctions adhérentes et les desmosomes. Deux types de voies sont impliqués :

- La voie paracellulaire, implique majoritairement les JS entre lesquelles passent les ions et les petites molécules (<600 Da) jusqu'au chorion ;
- La voie transcellulaire est une voie plus complexe car elle met en jeu différentes cellules intestinales. Elle permet le passage des plus grandes molécules et notamment des peptides. A travers les entérocytes, les peptides sont en grande partie digérées (environ 90%) via l'endocytose et le système lysosomal. Les 10% restants passent la barrière intestinale de manière intacte. Ce sont ces protéines non altérées qui déclenchent la réaction immunitaire, soit directement au sein de l'entérocyte en formant un exosome (complexe CMH-peptide-endosome) qui sera libéré dans le chorion, soit au niveau du chorion sous l'influence du complexe CMH-peptide (Drago *et al.*, 2006).

Les patients coeliaques présentent des altérations de la barrière intestinale entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale via ces deux mécanismes d'absorption (Clément B-J *et al.*, 2015) (Figure 12) (Figure 13).

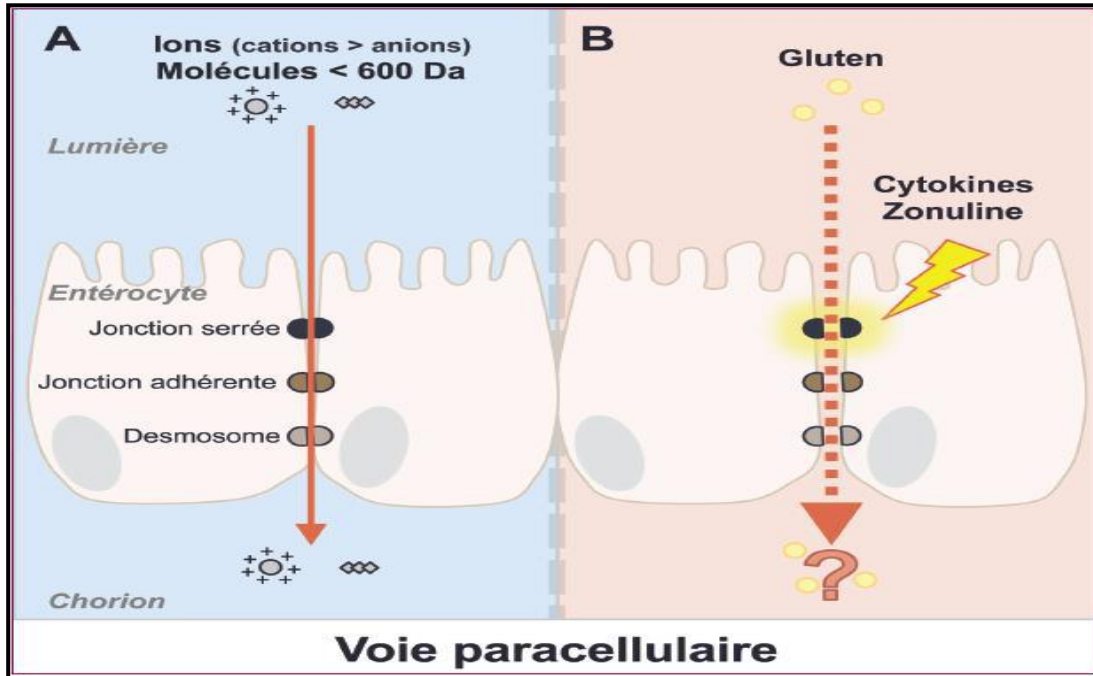


Figure 12: Passage paracellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B) (Clément B-J *et al.*, 2015).

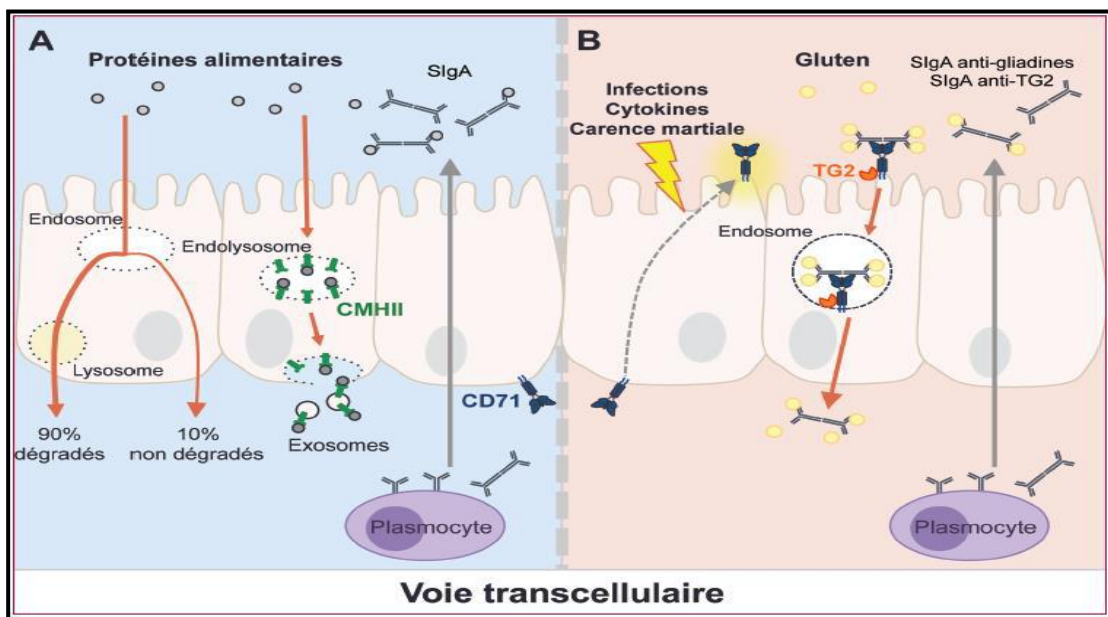


Figure 13: Passage transcellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B) (Clément B-J *et al.*, 2015).

II.5.3 Facteurs immunitaires

Comprendre sa signification et son fonctionnement fait l'objet de nombreuses études pour développer de possibles thérapies. Le rôle de TG2 et la participation de l'immunité innée et de l'immunité adaptative sont la clé de cette pathologie (De Re *et al.*, 2017).

➤ Transglutaminase 2

Les TG2 ou TG (TGt) sont omniprésents et appartiennent à une famille d'enzymes qui agissent sur tous les types cellulaires. Il catalyse la transamidation (modifiant une action amide) ou la désamidation (élimination de la fonction amide) des résidus glutamine dans les substrats protéiques\peptidiques (**Figure 14**). Ces enzymes dépendent du calcium. Cela conduit à des liaisons inter/intramoléculaires très fortes, rendant la dégradation des protéines difficile (Lorrot et Vasseur, 2007).

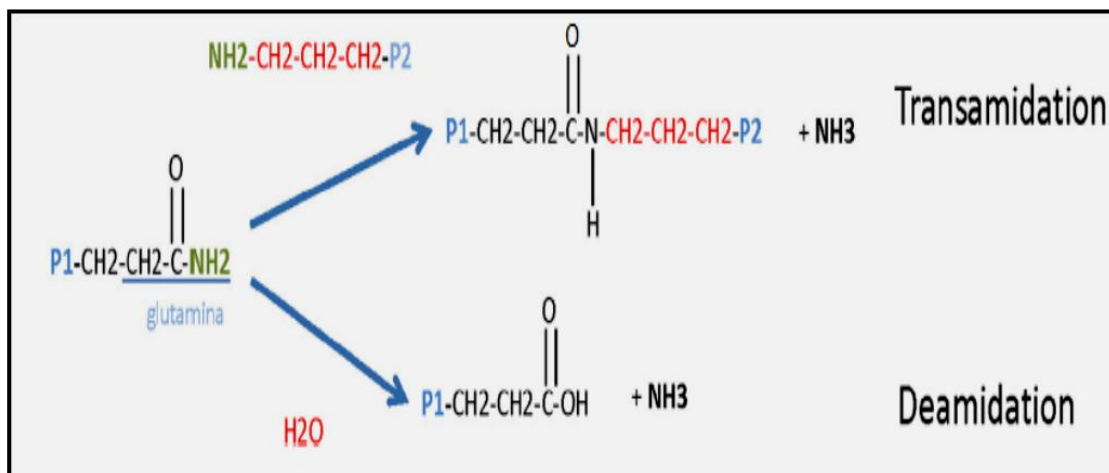


Figure 14: Activité enzymatique de la TG2 (De Re *et al.*, 2017).

TG2 existe à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. Selon sa position, ce dernier a une conformation fermée et une conformation ouverte:

* Dans la cellule, la présence de guanosine triphosphate (GTP) et le manque de calcium laissent TG2 à l'état inactif et sous forme fermée.

* Le milieu extracellulaire a une faible concentration en GTP et une teneur élevée en calcium. Cet environnement est propice à l'activation de TG2 avec une conformation ouverte. Cependant, dans des conditions physiologiques, du fait que le domaine extracellulaire est en milieu oxydant, TG2 est sous forme ouverte, mais il est inactif en formant un pont disulfure.

L'activation de TG2 nécessite des conditions extracellulaires qui conduisent à une réduction, comme un état inflammatoire (Bruneau et al., 2018) (**Figure 15**).

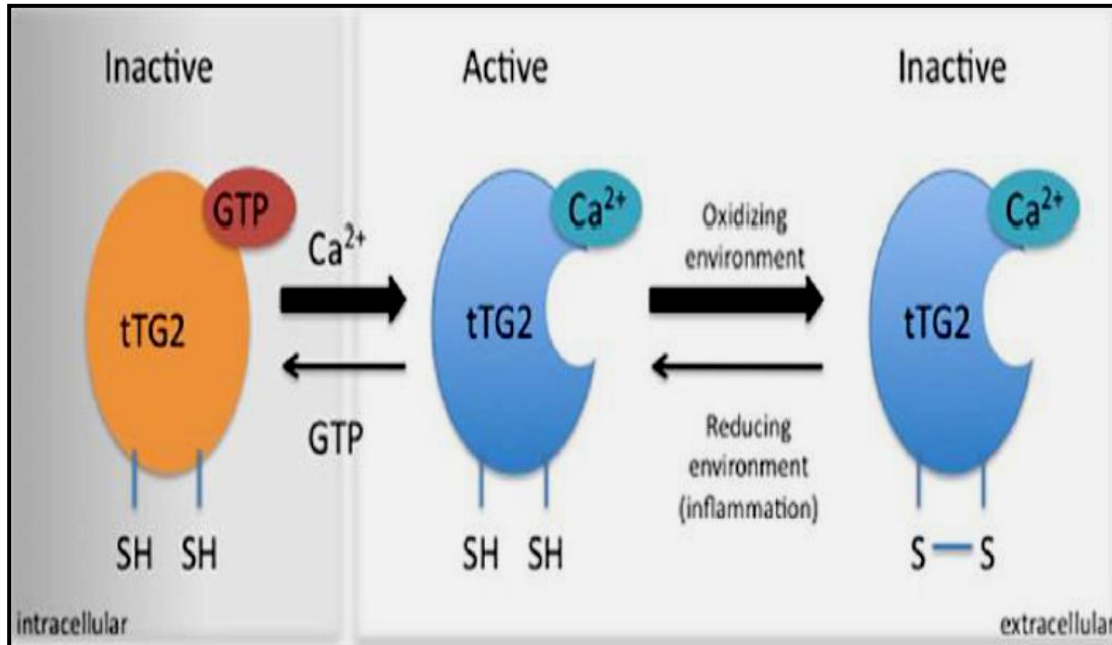


Figure 15: Différentes formes de la transglutaminase 2. T Transglutaminase 2 : transglutaminase 2 (TG2) tissulaire ; SH : groupement thiol des acides aminés ; Ca^{2+} : calcium ionisé (Kupfer et Jabri, 2012).

Chez les patients atteints de maladie coeliaque, la TG2 est surexprimée dans la muqueuse intestinale. La désamidation des peptides de gliadine (blé) entraîne la conversion de la glutamine en glutamate, rendant ainsi la gliadine désamidée chargée négativement, ce qui renforcera la relation entre la molécule HLA-DQ2/DQ8 et le niveau APC de peptides de gluten (De Re *et al.*, 2017). En outre, TG2 agit également comme un auto-antigène, favorisant les processus inflammatoires et les dommages histologiques. Des études ont montré que la formation d'auto AcS pour TG2 est liée à la formation du complexe gliadine/TG2, mais également liée à la conformation de ce dernier. En effet, la réponse immunitaire ne se produit que lorsque la conformation TG2 est active.

En résumé, TG2 a deux rôles dans la MC, tous liés à la susceptibilité génétique et à la consommation de gluten.

* Modification des peptides du gluten pour produire de l'antigène (Ag) qui déclenche une réponse immunitaire via le système HLA.

*Peut également être utilisé comme auto Ag sous certaines conditions (Kupfer et Jabri, 2012 ; De Re *et al.*, 2017).

II.5.3.a Immunité innée

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne du SI. Elle met en jeu différents types cellulaires et acteurs moléculaires induisant notamment une réponse inflammatoire. Lors du déclenchement de la MC, l'immunité innée se déclenche via l'action de cytokines pro- inflammatoires et plus particulièrement l'IL-15 ainsi que l'IFN- α . Ces dernières vont induire l'activation des cellules dendritiques et autres CPA.

Il a été montré que l'IL-15 avait un rôle majeur dans le déclenchement de la réponse immunitaire (Malamut *et al.*, 2009).

II.5.3.b Immunité adaptative

Au niveau intestinal, l'immunité adaptative est très présente. En effet, un large panel de cellules immunitaires agit afin de préserver l'homéostasie immunitaire et notamment le maintien de la tolérance orale. La majorité de ces cellules se situent au niveau du chorion où les CPA vont interagir avec les LyB et LyT naïfs afin d'induire une différenciation de ces derniers pour qu'ils agissent de différentes façons et de manière beaucoup plus spécifique (Kupfer et Jabri, 2012).

Chez les patients cœliaques, la dérégulation de l'immunité adaptative est la conséquence de la présentation du complexe HLADQ2/DQ8-gliadine désamidée, via les CPA, aux LyTCD4+. Ces LyT CD4+ naïfs deviennent alors spécifiques des peptides du gluten induisant leur prolifération ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires, de métalloprotéases ainsi que de facteurs de croissance. L'hyperplasie des cryptes serait la conséquence de la destruction notamment des villosités par les LyT CD8+ et les LyNK et l'incapacité des cellules souches à compenser ces pertes malgré les facteurs de croissance. L'une des cytokines clés de la réponse immunitaire est l'IFN- γ produit en excès lors de la présentation de la gliadine aux LyT CD4+. Cette cytokine agit de différentes manières. Elle va favoriser, avec l'IL-21 et l'IL-2, l'action des LyTc sur la muqueuse intestinale. Habituellement, l'IFN- γ

peut participer à la différenciation des LyT CD4+ et plus particulièrement en LyT de type helper 1 (Th1) qui participent au maintien de la réponse immunitaire en aidant par exemple les LyB à exercer leur commutation isotopique, c'est-à-dire à produire des Anticorps (Ac) spécifiques (IgA et IgG) de la pathologie (Bruneau et al., 2018).

Récemment, les études génétiques menées sur les LyT CD4+ ont permis d'observer une diminution d'expression du gène BTB Domain And CNC Homolog 2 (BACH2) chez les patients coeliaques. Ce gène est un régulateur de l'immunité. Dans le cadre de la MC, la sous-expression du facteur de transcription, BACH2 va permettre de maintenir l'inflammation via la surexpression des LyTH1 mais aussi à travers les LyT régulateurs (LyTreg), qui ne sont pas effectifs sans ce gène. BACH2 intervient également dans la régulation de la maturation des LyB. Sa diminution impacte donc indirectement le maintien de l'homéostasie du SI (Dieng *et al.*, 2019). (**Figure 16**).

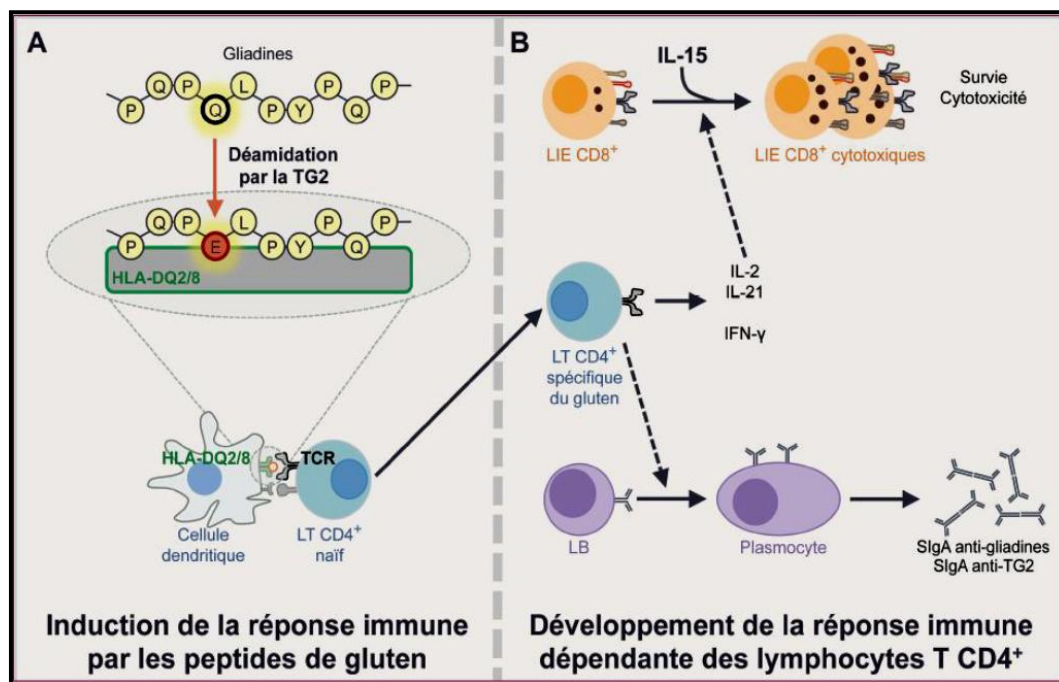


Figure 16 : Représentation schématique de la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque.

LIE : lymphocytes inta épithéliaux; LT CD4+ : lymphocytes T CD4+ ; IL-2, IL-21 : interleukines 2 et 21 ; IFN- γ : interféron- γ ; SIgA : IgA sériques, Transglutaminase 2 : TG2 (Clément B-J *et al.*, 2015).

II.6 Complications et symptômes de la maladie cœliaque

Comme toute maladie chronique, la maladie cœliaque comporte les risques suivants. Si elle n'est pas diagnostiquée ou traitée de manière incorrecte, des complications peuvent survenir. C'est le point formes diagnostiques grossières et atypiques.

Il n'est pas toujours facile de faire la distinction entre les symptômes extra-intestinaux et des complications de la maladie cœliaque.

Une étude récente a proposé une méthode Discrimination : la réponse aux premiers régimes sans gluten. Les symptômes seraient ceux qui régresseraient systématiquement au régime sans gluten, tandis que les complications correspondraient aux manifestations qui ne régresseraient pas au régime s'il n'est pas entrepris assez tôt (Schlienger, 2018). (**Figure 17**).

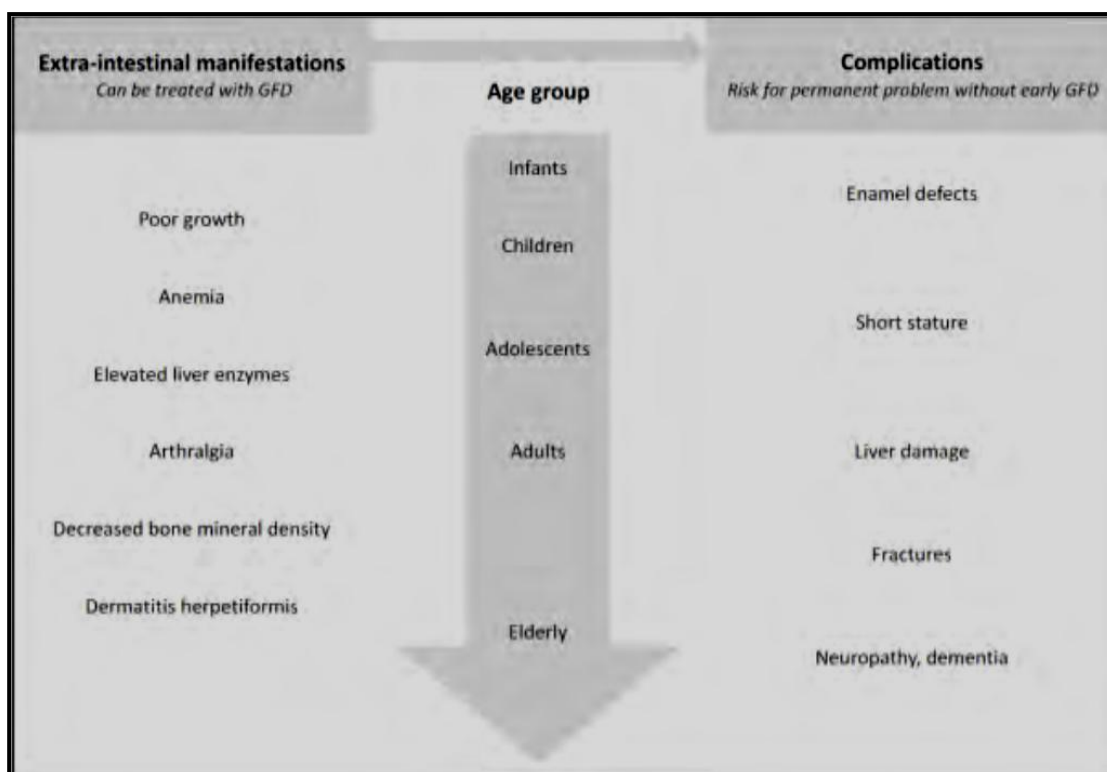


Figure 17: Manifestations extra-intestinales et complications de la MC selon la réponse au régime sans gluten précoce et l'âge typique de développement (Schlienger, 2018).

Les lésions amélaire peuvent être le signe d'un diagnostic extra-intestinal de la maladie. La cavité abdominale est au stade d'installation et de découverte, mais évolue aussi au cours

de la maladie. La maladie cœliaque est diagnostiquée tardivement (ou non traitée) et constitue dans ce cas une complication (Sakhri et Ali, 2004).

Les complications de la maladie cœliaque qui se manifestent à l'âge adulte sont:

➤ Malignes :

- Augmentation du risque global de cancer
- Lymphome malin
- Tumeur de l'intestin grêle
- Tumeurs oro-pharyngées, de l'œsophage

➤ Bénignes :

- Troubles de la fertilité
- Ostéoporose
- Fractures osseuses

Les malades cœliaques suivant un régime sans gluten depuis plus de 5 ans, ont le même risque de cancer que la population générale. Le risque de cancer est grand si le régime sans gluten est bien suivi. Plus la muqueuse reste atrophique avec des lésions inflammatoires et une infiltration lymphocytaire plus le risque augmente.

De plus, des troubles de la motilité gastro-intestinale ont été décrits chez les patients cœliaques non traités. 67% auraient des troubles de la motricité œsophagienne (œsophage casse-noisette, hypotonie du sphincter inférieur...). 50% auraient un retard de la vidange gastrique. On note également un retard dans la vidange de la vésicule biliaire. Dans la plupart des cas, ces troubles sont totalement régressifs avec le régime sans gluten (Usai-Satta *et al.*, 2018).

II.7. Pathologies associées

Le rapport causal entre la maladie cœliaque et d'autres désordres auto-immuns est toujours une issue controversée (Bouasla *et al.*, 2017).

L'ensemble des affections associées à la maladie cœliaque sont répertoriées dans le tableau suivant (**Tableau 02**):

Tableau 02 : Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte (Malamut et Cellier, 2010).

Maladies auto-immunes et dysimmunitaires	<p>Dermatite herpétiforme.</p> <p>Diabète de type 1, thyroïdite auto-immune, maladie d'Addison.</p> <p>Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde,</p> <p>Anémie hémolytique et purpuras thrombopéniques auto-immuns.</p> <p>Vascularite systémique et cutanée sclérosante.</p> <p>Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, déficit en IgA.</p>
Maladies immuno-allergiques	<p>Atopie et asthme ; maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux.</p>
Syndromes malformatifs	<p>Trisomie 21.</p> <p>Syndrome de Turner.</p> <p>Cardiopathie congénitale.</p>

II.8 Symptômes de la maladie cœliaque

Les symptômes de cette maladie peuvent varier d'une personne à l'autre et certaines personnes ne présentent aucun symptôme, ce qui rend la maladie plus difficile à identifier. De plus, il peut être commencé à tout âge (Fasano et Catassi, 2012).

Traditionnellement, les patients atteints de MC présentent des syndromes de malabsorption, principalement de la diarrhée, de la stéatorrhée et une perte de poids classique MC. Cependant, au fil du temps, la proportion de patients nouvellement diagnostiqués présentant des symptômes de malabsorption a diminué, non classique. Les patients atteints de MC récemment diagnostiqués peuvent présenter une variété de symptômes et de signes, allant d'un simple inconfort intestinal à une maladie hépatique grave et à une neuropathie (Chin *et al.*, 2003).

Il est donc plus approprié de considérer la maladie cœliaque comme un désordre multi-systémique, plutôt que principalement gastro-intestinal (Niewinski, 2008) (**Tableau 03**).

Tableau 03: Présentation clinique de la maladie cœliaque (Dos Santos et Lioté, 2016).

Forme classique	Forme « non classique »
<p>Diarrhée chronique</p> <p>Retard staturo-pondéral/amaigrissement</p> <p>Syndrome de malabsorption</p>	<p>Digestifs</p> <p>Douleurs abdominales récurrentes, distension abdominale, reflux gastro-oesophagien, vomissements, constipation, syndrome de l'intestin irritable.</p>
<p>Anémie micro-/normo- ou macrocytaire (carence en fer, folates et B12)</p> <p>OEdèmes liés à une hypo albuminémie</p> <p>Stéatorrhée</p>	<p>Extra-digestifs</p> <p>Asthénie chronique, lésions de l'émail dentaire, aphtoses buccales récidivantes, troubles de la reproduction, troubles neurologiques (neuropathie périphérique, épilepsie, ataxie, migraines) ou psychiatriques, ostéoporose et ostéomalacie, poly-arthralgies inexplicables.</p>
	<p>Maladies auto-immunes associées</p> <p>Dermatite herpétiforme, arthrite chronique juvénile, syndrome de Gougerot-Sjögren, cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, thyroïdite, diabète de type 1, maladie d'Addison, etc</p>

II.9 Diagnostic de la maladie cœliaque

Pour le diagnostic de la maladie cœliaque, la Société Européenne pour la Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le plan présenté dans la figure (Briani *et al.*, 2008) (**Figure 18**).

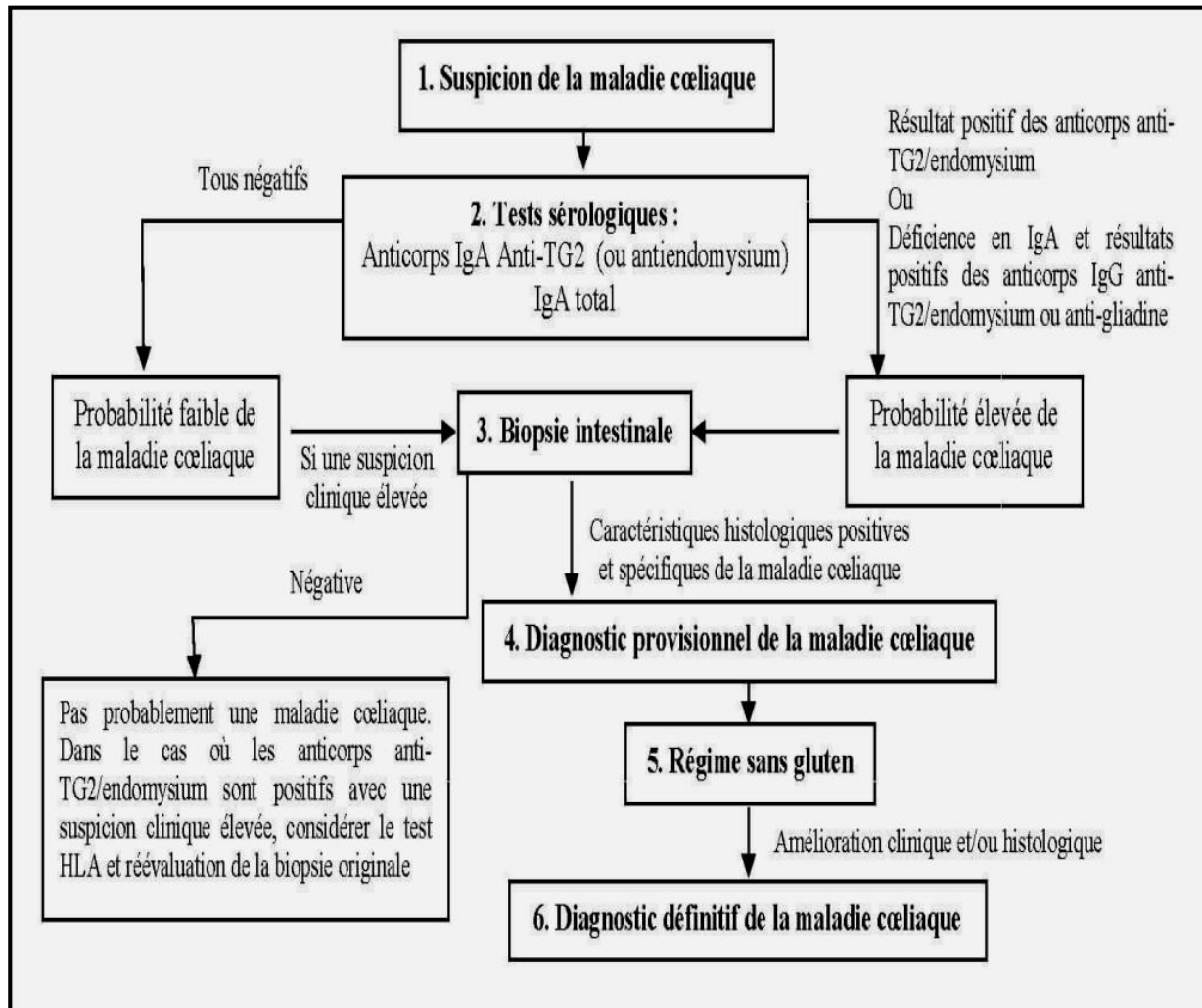


Figure 18: Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque (Briani *et al.*, 2008).

Le diagnostic de la MC se base sur la présence de caractéristiques cliniques, d'une sérologie positive des Ac spécifiques de la MC, d'atteintes histologiques via la réalisation de biopsies de l'intestin grêle ainsi qu'une amélioration de la pathologie (El Fakiri *et al.*, 2016).

II.9.1 Clinique

L'apparition des premiers symptômes cliniques et/ou biologiques constitue les premiers éléments permettant de poser un diagnostic. Comme mentionné précédemment, ces signes sont d'une très grande diversité pouvant évoluer durant la vie du patient. De nos jours, la MC est beaucoup moins sous-estimée qu'auparavant, cependant elle reste difficile à diagnostiquer. L'anamnèse ainsi que les examens cliniques doivent être réalisées de façon minutieuse afin de ne pas passer à côté (Rossetti *et al.*, 2020).

II.9.2 Sérologie

L'utilisation massive des tests sérologiques depuis le début du siècle a entraîné une augmentation significative des diagnostics de MC. Cela permet l'identification de sujets suspects et par la suite de confirmer le diagnostic via une évaluation histologique. Plusieurs marqueurs sérologiques sont utilisés afin de réaliser les dépistages. Ils ont plus ou moins une sensibilité et/ou une spécificité élevée. On les classe en deux groupes (El Fakiri *et al.*, 2016).

- Les auto-Ac dirigés contre des auto-Ag : Ac anti-endomysium et Ac anti-transglutaminase tissulaire (AC Anti-TG2) ;
- Les Ac dirigés contre l'agent toxique : Ac anti-gliadine et Ac anti-gliadine désamidée.

Dans la pratique, les IgG seront dosés essentiellement lors que les patients potentiellement cœliaques souffrent d'une déficience en IgA. Le (**Tableau 04**) ci-dessous résume l'ensemble des marqueurs sérologiques utilisés dans le diagnostic de la MC (Benkebil et Nydegger, 2007).

Tableau 04: Performance des marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque (Rossetti *et al.*, 2020).

Marqueurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Commentaire
Ac anti-TG2	IgA : 98 IgG : 70	IgA : 98 IgG : 95	Test de référence
Ac anti-endomysium	IgA : 95 IgG : 80	IgA : 99 IgG : 97	Opérateur dépendant, nécessite l'immunofluorescence
Ac anti-gliadine désamidée	IgA : 88 IgG : 80	IgA : 90 IgG : 98	Comparable à TG2
Ac anti-gliadine	IgA : 85 IgG : 80	IgA : 90 IgG : 80	N'est plus recommandé

II.9.3 Histologie

➤ Biopsie duodénale

L'histologie, en concordance avec des résultats sérologiques positifs, est considérée comme le gold standard pour le diagnostic de la MC. Les premiers signes histologiques évocateurs d'une entéropathie peuvent être visibles lors d'une endoscopie (El Fakiri *et al.*, 2016). On observe alors une atteinte des plis duodénaux (fissurés, aplatis, diminution du nombre et/ou de la taille, muqueuse en mosaïque etc.). Néanmoins, les observations endoscopiques manquent de sensibilité et de spécificité. C'est pourquoi, la réalisation de biopsies lors d'une fibroscopie oesogastroduodénale est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Les lésions histologiques peuvent se répartir de façon hétérogène au niveau du duodénum ou de la partie supérieure du jéjunum. Il est important que plusieurs prélèvements soient réalisés.

Il est recommandé d'effectuer quatre biopsies au niveau de la deuxième partie du duodénum et deux autres au niveau du bulbe. Il est essentiel pour une bonne évaluation des échantillons que ces derniers soient faits avec une bonne orientation (Godat *et al.*, 2013).

II.10 Traitement

Le gluten est contenu dans quatre céréales : le blé, l'orge, le seigle et l'avoine. Le cas de l'avoine est un peu différent des autres de par sa faible teneur en prolamines, elle peut être tolérée chez certains patients. Néanmoins le risque de contamination croisée (culture, récolte, transport, stockage, conditionnement) avec les autres céréales est élevé, c'est pourquoi la consommation d'avoine est par conséquent interdite de manière générale mais Le riz et le maïs sont sans danger (Clerget, 2011).

En théorie, l'instauration d'un régime sans gluten (RSG) semble assez simple, toutefois la consommation des aliments contenant du gluten et toutes les sources cachées de gluten fait partie de l'alimentation quotidienne d'une personne vivant dans un pays industrialisé, rendant la pratique de ce régime beaucoup plus compliqué que ce qu'il ne peut paraître (Gottardi et de Saussure, 2005).

La mise en place de ce régime nécessite l'aide et l'accompagnement d'une diététicienne ou d'un médecin nutritionniste. Un accompagnement psychologique de type entretiens motivationnels peut également être utile dans les périodes de difficulté d'observance.

Il s'agit en effet, d'un régime très contraignant et coûteux. Il retentit sur la vie quotidienne et la sociabilisation des malades. Son observance est délicate, surtout dans la période de l'adolescence. Une étude récente montre que l'observance des adolescents est meilleure qu'il y a 10 ans (2006-2007) et que lorsqu'ils arrêtent leur régime, ils le font intentionnellement, alors qu'ils ont peu de symptômes induits par la consommation d'une petite quantité de gluten (Villemur, 2019).

De nombreuses stratégies de traitements alternatifs pour prévenir la reconnaissance des peptides du gluten par le système immunitaire sont à l'étude. Une des approches prometteuse serait l'administration orale d'enzymes digérant le gluten dans la lumière intestinale. Cependant, il convient de prendre en compte le fait que bien que contraignant le régime sans gluten est sans risque. Il sera donc nécessaire d'évaluer très soigneusement la sécurité offerte par toute nouvelle modalité thérapeutique (Thurin et Briffault, 2006).

Enfin, le régime sans gluten, ne permet pas un rétablissement total de la composition du microbiote intestinal. Il participe par lui-même aux modifications de sa composition (baisse du taux de bifidobactéries, clostridium lituseburense et foecalibacterium prausnitzii et élévation des entérobactéries et E.Coli. Or, le bifidobactérium lactis peut empêcher les modifications de perméabilité de l'épithélium intestinal due à la gliadine. Ainsi, la prescription de certains probiotiques pourrait aider au contrôle de l'inflammation induite par le gluten et améliorer les symptômes de la maladie cœliaque (Sabaté, 2017). (**Tableau 05**) (**Figure 19**).

Tableau 05: Aliments à éviter et à utiliser dans un régime sans gluten (Pouchot *et al.*, 2014).

Aliments à éviter	Aliments sans-gluten
Blé	Riz
Triticale	Maïs
Seigle	Millet
Orge	Manioc
Avoine	Sorgho
Pain	Quinoa
Produits de boulangerie	Tapioca
Pâtisseries	Arrowroot
Gâteaux /biscuits	Sarrasin
Chapelure	Oléagineux non grillés à sec
Couscous	Viande/poisson frais
Pâtes	Fruits de mer frais
Chapelure	Œufs
Couscous	Lait
Viandes et poissons panés	Yaourt/fromage blanc nature
Pâtés	Fromage (pâtes molles/cuites, fermentés)
Merguez	Légumes/fruits frais
Viandes surgelées/en conserves	Pomme de terre
Fromage à moisissures	Huiles et graisses
Crème glacée industrielle	Sucre de betteraves/canne
Légumes surgelés/ en conserve	Sucre glace
Fruits surgelés/ en conserve	Fructose
Soupe/purée industrielles	Caramel
Bonbons	Miel
Produits de chocolaterie	Confiture pur fruit pur sucre
Boissons maltées	Cacao pur



Figure 19: Aliments sans gluten.



Conclusion et Perspectives



Conclusion

L'augmentation du nombre de cas ces dernières années peut s'expliquer par l'amélioration du dépistage, qui s'effectue sur une population ciblée, et des techniques diagnostiques. La découverte des anticorps anti-transglutaminase de type 2 a permis un vrai bond en avant. La biopsie duodénale reste indispensable chez l'adulte alors qu'elle peut être remplacée par un typage HLA chez l'enfant.

Mais à ce jour la maladie cœliaque ne semble pas avoir encore livré tous ses secrets. Certes nous connaissons désormais le mécanisme immunologique cependant, au sujet de la prédisposition génétique, il semblerait que des gènes non HLA seraient également impliqués, de plus les dernières constatations semblent remettre finalement en cause l'intérêt de l'allaitement maternel sur le développement de la maladie cœliaque.

Ce qui est sûr c'est que le régime sans gluten reste le seul traitement actuel de la maladie cœliaque avec toutes ses difficultés, ses contraintes au quotidien à la fois pour le patient mais aussi pour son entourage qui peut se sentir démuni face à sa difficulté et son impact sur la qualité de vie. La prise en charge des aliments diététiques sans gluten par l'assurance maladie reste médiocre, un effort devrait être envisagé, mais notons tout de même que la France est le seul pays à offrir un remboursement partiel de ces produits. Ce faible taux de remboursement pourrait également être à l'origine d'un sous-diagnostic, les patients ne voulant pas faire la biopsie intestinale pour prétendre à cette faible somme, ils commencent leur régime sans gluten que sur la seule base des anticorps positifs de la maladie cœliaque.

Le pharmacien, par sa proximité et sa disponibilité pour les patients, a un rôle à jouer pour améliorer le diagnostic de cette pathologie. En cas d'autotest positif il doit orienter le patient vers un médecin et lui rappeler de ne pas débiter un régime sans gluten sans avoir préalablement mené les investigations cliniques et biologiques nécessaires sous peine de ne jamais pouvoir poser le diagnostic. Le patient pourra, enfin, trouver une oreille attentive auprès de son pharmacien qui veillera à ne lui délivrer que des médicaments sans amidon de blé, si possible, pour éviter tout risque de réapparition des symptômes si invalidants.

L'espoir est que, dans les années futures, un nouveau traitement médicamenteux soit disponible pour soulager les patients qui ne répondent que partiellement au régime sans gluten.

De nombreuses thérapies sont aujourd'hui à l'étude mais surement très peu arriveront au bout. Des pistes sérieuses sont envisagées avec notamment l'administration orale d'enzymes capables d'hydrolyser le gluten ou bien l'utilisation de la zonuline qui est capable de diminuer la perméabilité intestinale. Les chercheurs se tournent aussi sur le développement d'antagonistes de l'IL-15 qui réduiraient le risque d'évolution vers un cancer. Ce qui est certain, c'est que les études pour un potentiel traitement de la maladie cœliaque sont loin d'être finies.



Références Bibliographiques



Barre A., Delplanque A., Simplicien M., Benoist H., Rougé P. (2017). Sécurité du maïs pour les patients souffrant de maladie cœliaque?. *Revue Française d'Allergologie*, 57(5): 375-381.

Baud C., Prodhomme O., Forgues D., Saguintaah M., Veyrac C., Couture A. (2015). Invagination intestinale aiguë du nourrisson et de l'enfant. *Feuillets de Radiologie*, 55(6): 336-358.

Benkebil F. et Nydegger A. (2007). Maladie coeliaque chez l'enfant-quoi de neuf?. *Revue médicale suisse*, 100: 515-519.

Biver E., Uebelhart B. (2013). Ostéoporose chez l'homme. *Revue médicale suisse*, 9: 1260-1264.

Bobossi-Serengbe G., Sana-Deyamissi T. S., Mbongo-Zindamoyen A., Diemer H., Abanga J., et al. (2000). Sociétés correspondantes. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 93(2): 135-148.

Bommelaer G., Stef A. (2009). Ulcère gastroduodéal: avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 33(8-9): 626-634.

Bonnin A. et Dalle F. (2018). Importance des micromycètes dans le microbiote intestinal: le modèle *Candida albicans*. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(7), 1401-1412.

Bouasla A., Wójtowicz A., Zidoune M. N. (2017). Gluten-free precooked rice pasta enriched with legumes flours: Physical properties, texture, sensory attributes and microstructure. *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie*, 75: 569-577.

Boudraa G., Bessahraoui M., Nedjadi K. B., Niar S., Naceur M., et al. (2008). Epidémiologie–Evolution de l'incidence de la maladie coeliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007). *Archives de Pédiatrie*, 15(5): 949.

Bouteloup, C. (2016). Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten: certitudes et doutes. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 51(5): 248-258.

Boyer L., Pezet D., Favrolt G., Brazzalotto I., Chabrot P. (2012). Hémorragies artérielles digestives. *Embolisation* :173-192.

Briani C., Samaroo D., Alaedini A. (2008). Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 7(8): 644-650.

Bruneau J., Cheminant M., Khater S., Canioni D., Sibon D., Trinquand A., et al. (2018). Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque et de ses complications. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(498): 30-38.

Catassi C., Gatti S., Fasano A. (2014). The new epidemiology of celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 59: 7-9.

Catroux M., Lauda-Maillen M., Pathe M., de Ruolz A. C. D. B., Cazenave-Roblot F., et al. (2017). Événements infectieux survenus au cours des maladies auto-immunes traitées par rituximab: à partir d'une étude rétrospective de 93 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 38(3): 160-166.

Cerf-Bensussan N., Jabri B. (2001). La maladie cœliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *médecine/sciences*, 17(11): 1129-1138.

Chin R. L., Sander H. W., Brannagan T. H., Green P. H. R., Hays A. P., et al. (2003). Celiac neuropathy. *Neurology*, 60(10): 1581-1585.

Claire E. et Chabadel E. (2009). Vade-mecum thérapeutique des diarrhées du chien.

Clément B. J., Lebreton C., Malamut G., Cerf-Bensussan N. (2015). Perméabilité intestinale et maladie cœliaque. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(1): 19-26.

Clerget Y. (2011). Biodiversité des céréales: Origine et évolution. *Montbéliard*. 17 : 1-16.

Colomb, V. (2003). Pour l'implantation des équipes transversales de nutrition clinique à l'hôpital: le plaidoyer du pédiatre. *Nutrition clinique et métabolisme*, 17(4): 269-275.

Compérat, É., Tissier, F., & Vieillefond, A. (2004, February). Métastase ganglionnaire 10 ans après orchidectomie pour une tumeur à cellules de Sertoli. *Annales de Pathologie*, 24(1) :18-30.

Couvelard A. (2009). Anatomie pathologique des tumeurs endocrines digestives. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 16(3): 9-15.

Daaboul J., Tamouza R., Leboyer M. (2021). Immuno-psychiatrie et pandémie de SARS-CoV-2: liens et possibles conséquences. *L'Encéphale*, 47(2): 151-156.

De Calan L., Gayet B., Bourlier P., Perniceni T. (2004). Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et par laparoscopie. *EMC-Chirurgie*, 1(3): 231-274.

De Gottardi A. et de Saussure P. (2005). Maladie cœliaque de l'adulte: le jeu des masques. *Revue médicale suisse*, 1, 2008-2011.

De Re V., Magris R., Cannizzaro R. (2017). New insights into the pathogenesis of celiac disease. *Frontiers in medicine*, 4: 1-11.

Desportes-Livage I., et Datry A. (2005). Infections à microsporidies, Isospora et Sarcocystis. *EMC-Maladies infectieuses*, 2(4): 178-196.

Di Sabatino A., Corazza G. R. (2012). Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility?. *Annals of internal medicine*, 309-311.

Dieng M., Diedhiou A. S., Sambe F. M. (2019). Valorisation par compostage des déchets solides fermentescibles collectés à l'École Supérieure Polytechnique de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar: Etude de l'effet phytotoxique sur des plants de maïs et d'arachide. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 13(3): 1693-1704.

Dos Santos S., Lioté F. (2017). Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity. *Joint bone spine*, 84(3): 263-266.

Drago S., El Asmar R., Di Pierro M., Grazia Clemente M., Sapone A. T. A., et al. (2006). Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 41(4): 408-419.

Dutau G., et Rancé F. (2007). Anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliments. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 47: 47-54.

El Fakiri K., Bourahouate A., Hadi A., Sab I. A., Sbihi M. (2016). La maladie cœliaque du nourrisson et de l'enfant au CHU de Marrakech. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture*, 29(6): 289-294.

Fanica P. O. (2008). *Le lait, la vache et le citoyen: du XVIIe au XXe siècle*. Editions Quae.

Fasano A. et Catassi C. (2012). Celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 367(25): 2419-2426.

Fasano, A. (2003). European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut*, 52(2): 168-169.

Fioramonti J. (2014). Etapes clé du devenir des aliments dans le tube digestif. *Innovations Agronomiques*, 36: 1-13.

Franck N., Demily C., Rengade C. E. (2012). *Psychiatrie: Concours ECN. 2^{ème} édition*. Ed. Pradel, France.

Geoffroy P. A., Leboyer M., Scott J. (2015). Prédire le trouble bipolaire: que pouvons-nous apprendre des études prospectives de cohortes?. *L'Encéphale*, 41(1):10-16.

Ghrai N., Chine S., Bouakkez H., Dahmouni A., Nahdi I., et al. (2012). Anomalies sérologiques de la maladie cœliaque et cardiomyopathie dilatée. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 27(4): 191-194.

Godat S., Velin D., Aubert V., Nydegger A., Schoepfer, A. M., et al. (2013). Maladie cœliaque: état des lieux. *Revue médicale suisse*, 9: 1584-1589.

Gujral N., Freeman H. J., Thomson A. B. (2012). Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology*, 18(42): 6036–6059.

Hello M., Aubert H., Bernier C., Néel A., Barbarot S. (2016). Dermatite atopique de l'adulte. *La Revue de médecine interne*, 37(2): 91-99.

Idelman S. et Verdetti J. (2020). Les structures endocrines diffuses. *Endocrinologie et communications cellulaires*: 347-354.

Kandula V. R. et Deodhar S. (2011). Logiciel d'aide à la décision clinique. *au service de la cybersanté*, 7.

Khalifa A. B. H., Moissenet D., Thien H. V., Khedher M. (2011). Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*: mécanismes et modes de régulations. In *Annales de biologie clinique*, 69 (4): 393-403.

Kohler C. (2011). L'appareil digestif. *Université Médicale Virtuelle Francophone* : 4-18.

Kökten T., Hansmannel F., Melhem H., Peyrin-Biroulet L. (2016). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*, (2), 119-129.

Kolopp-Sarda M. N. (2016). Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal: Histoire d'une symbiose. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(484): 39-47.

Kupfer S. S., et Jabri B. (2012). Celiac disease pathophysiology. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 22(4): 639-60.

Laplace J. P. (2008). L'Homme, victime de son cerveau?. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 43(1), 37-44.

Le Moigne A., Jarry A. C., Ribeiro-Parenti L., Le Gall M., Bado A., et al. (2019). Mise en place d'une hyperphagie associée à une adaptation jéjunale et colique dans un modèle de grêle court chez le rat. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 33(1), 97.

Lecleire S. (2008). Digestion et absorption des nutriments. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 43(1): 45-50.

Lepers S., Couignoux S., Colombel J. F., Dubucquoi S. (2004). La maladie cœliaque de l'adulte: aspects nouveaux. *La revue de médecine interne*, 25(1): 22-34.

Lorrot M., Vasseur M. (2007). Physiopathologie de la diarrhée à rotavirus
Physiopathology of rotavirus diarrhea. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 20: 330-336.

Louka A. S., Sollid L. M. (2003). HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue antigens*, 61(2): 105-117.

Mahroug H., Benatallah L., Takács K., Bouab H., Zidoune M. N., et al. (2020). Impact of instant controlled pressure drop (DIC) treatment on chemical, functional and immunological properties of wheat gluten. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45(2): 575-586.

Malamut G. et Cellier C. (2010). Maladie cœliaque. *La Revue de médecine interne*, 31(6): 428-433.

Malamut G., Meresse B., Cellier C., Cerf-Bensussan N. (2009). La maladie cœliaque en 2009: un futur sans régime?. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 33(8-9): 635-647.

Martina S., Fabiola F., Federica G., Chiara B., Gioacchino L., Francesco D. et al. (2018). Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play?. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 89(9): 17-21.

Meresse B., Malamut G., Cerf-Bensussan N. (2012). Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*, 36(6): 907-919.

Molckhou P. (2016). La sensibilité au gluten non maladie cœliaque. Où en sommes-nous en 2016?. *Revue Française d'Allergologie*, 56(7-8): 556-561.

Niewinski M. M. (2008). Advances in celiac disease and gluten-free diet. *Journal of the American dietetic association*, 108(4): 661-672.

Nijeboer P., Bontkes H. J., Mulder C. J., Bouma G. (2013). Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain?. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, 22(4): 435-440.

Olives, J. P. (2010). Quand doit-on introduire le gluten dans l'alimentation des nourrissons?. *Archives de pédiatrie*, 17: 199-203.

Özgür S. (2004). Analyse didactique du contenu portant sur la digestion humaine du nouveau manuel de sciences expérimentales de sixième au collège. *Balikesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(2): 98-110.

Padalino L., Conte A., Del Nobile M. A. (2016). Overview on the general approaches to improve gluten-free pasta and bread. *Foods*, 5(4): 87.

Poirier J., André D. J. M., Catala M. (2004). Cours d'Histologie. Paris: faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, 24-25.

Pouchot J., Despujol C., Malamut G., Ecosse E., Coste J. et al. (2014). Validation of a French version of the quality of life "Celiac Disease Questionnaire". *PloS one*, 9(5), e96346.

Rewers M. (2005). Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?. *Gastroenterology*, 128(4): 47-51.

Rodrigues R. (2017). Mécanisme et cinétique de la déchloration réductrice de l'hexachlorobutadiène et de l'hexachloroéthane par action de réactifs à base de fer zéro-valent (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Rossetti A. O., Bonati L. H., Sandor P. S., Michel P., Fischer U. (2020). Urgences neurologiques. In *Forum Médical Suisse*, 20(3940): 524-531.

Rostom A., Murray J. A., Kagnoff M. F. (2006). American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 131(6): 1981-2002.

Roujon P., Guidicelli G., Moreau J. F., Taupin J. L. (2013). Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), 5-11.

Sabaté J. M. (2017). Syndrome de l'intestin irritable. Actualités concernant les mécanismes et la prise en charge. *Douleur et Analgésie*, 30(4), 205-216.

Safine H. (2002). Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).

Sakhri J., Ali A. B. (2004). Le kyste hydatique du foie. *Journal de chirurgie*, 141(6): 381-389.

Santé-Lhoutellier V., Astruc T., Daudin J. D., Kondjoyan A., Scislowski V., et al., (2017). Influence de la température de cuisson sur la digestion des protéines des viandes: approches in vitro et in vivo. *Viandes & Produits Carnés*, 1.

Schlienger J. L. (2018). Les régimes «sans» ont-ils du sens?. *Médecine des maladies Métaboliques*, 12(3): 255-259.

Thurin J. M. et Briffault X. (2006). Distinction, limites et complémentarité des recherches d'efficacité potentielle et d'efficacité réelle: nouvelles perspectives pour la recherche en psychothérapie. *L'Encéphale*, 32(4), 402-412.

Touré N. O., Kane Y. D., Diatta A., Ndiaye E. M., Thiam K., et al. (2009). Le tabagisme chez les élèves de l'École de développement sanitaire et social et de l'Institut santé service. *Revue des Maladies Respiratoires*, 26(1): 21-28.

Turck, D. (2005). Allaitement maternel: les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Archives de pédiatrie*, 12: 145-165.

Universalis E. (2015). Appareil digestif: Les Grands Articles d'Universalis. *Encyclopaedia Universalis* ; 131.

Usai-Satta P., Oppia F., Lai M., Cabras F. (2018). Motility disorders in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: the impact of a gluten-free diet. *Nutrients*, 10(11): 1705-1711.

Villemur Moreau, L. (2019). *Lésions bucco-dentaires et maladie coeliaque de l'enfant: étude observationnelle cas-témoins* (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Yersin M., Dewarrat G. M. (2010). Un diagnostic de maladie coe-liaque peut en cacher un autre. *Schweizerische Rundschau für Medizin PRAXIS*, 99(7): 441-447.

Résumé

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par la gliadine alimentaire responsable d'une atrophie villositaire et un syndrome de malabsorption chez des individus génétiquement prédisposés.

L'objectif de ce travail vise à comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie.

Les aliments que souhaiteraient les malades cœliaques restent en première position le pain, le couscous dans la catégorie des pâtes alimentaires et les gâteaux traditionnels dans la catégorie des gâteaux.

La galette et les gâteaux sans gluten sont les deux principaux aliments fabriqués à la maison. Pour les aliments sans gluten achetés du commerce, ce sont le pain, les pâtes alimentaires et la semoule et/ou farine qui sont les plus achetés.

Notre étude montre que la diarrhée chronique et le syndrome de malabsorption constituent les principaux symptômes cliniques de la maladie cœliaque.

Nous insistons, enfin, sur l'intérêt d'un diagnostic précoce basé sur les méthodes immunologiques, en plus de la biopsie intestinale, et d'une meilleure information des malades et de leurs familles afin d'éviter les complications et de permettre une croissance normale.

Mots clés : Maladie cœliaque, prise en charge, symptômes, pathologie, régime sans gluten.



Abstract

Abstract

Celiac disease is a dietary gliadin-induced autoimmune disease responsible for villous atrophy and poor absorption syndrome in genetically predisposed individuals.

The goal of this work is to understand the different parameters identifying this disease.

The foods that celiac patients would like remain in the first position bread, couscous in the pasta category and traditional cakes in the cake category.

Gluten-free patty and cakes are the two main home-made foods. For commercially purchased gluten-free foods, bread, pasta and semolina and/or flour are the most purchased.

Our study shows that chronic diarrhea and poor absorption syndrome are the main clinical symptoms of celiac disease.

Finally, we emphasize the value of early diagnosis based on immunological methods, in addition to intestinal biopsy, and better information for patients and their families in order to avoid complications and allow normal growth.

Key words: Celiac disease, management, symptoms, pathology, gluten-free diet.



ملخص

مرض الاضطرابات الهضمية هو مرض المناعة الذاتية الناجم عن gliadin الغذائية المسؤولة عن ضمور زغبي ومتلازمة سوء الامتصاص في الأفراد المهيئين وراثيا.

الهدف من هذا العمل هو فهم المعلمات المختلفة التي تحدد هذا المرض.

تبقى الأطعمة التي يرغب مرضى الاضطرابات الهضمية في الخبز في المقام الأول ، الكسكس في فئة المعكرونة والكعك التقليدي في فئة الكعكة.

باتي خالية من الغلوتين والكعك هما الأطعمة الرئيسية محلية الصنع. بالنسبة للأطعمة الخالية من الغلوتين التي يتم شراؤها تجاريا ، فإن الخبز والمعكرونة والسميد و / أو الدقيق هي الأكثر شراؤها.

تظهر دراستنا أن الإسهال المزمن ومتلازمة سوء الامتصاص هي الأعراض السريرية الرئيسية لمرض الاضطرابات الهضمية.

وأخيرا ، نؤكد على قيمة التشخيص المبكر على أساس الأساليب المناعية ، بالإضافة إلى خزعة الأمعاء ، ومعلومات أفضل للمرضى وعائلاتهم من أجل تجنب المضاعفات والسماح بالنمو الطبيعي.

الكلمات المفتاحية: مرض الاضطرابات الهضمية ، والإدارة ، والأعراض ، وعلم الأمراض ، والنظام الغذائي الخالي من الغلوتين.



Nom et Prénom : BENAMEUR Rania Nada

Encadreur : Mr. MESSAOUDI Sabar

Nom et Prénom : HABCHI Imed Beha Eddine

Titre : Etude descriptive de la maladie cœliaque.

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :

Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par la gliadine alimentaire responsable d'une atrophie villositaire et un syndrome de malabsorption chez des individus génétiquement prédisposés.

L'objectif de ce travail vise à comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie.

Les aliments que souhaiteraient les malades cœliaques restent en première position le pain, le couscous dans la catégorie des pâtes alimentaires et les gâteaux traditionnels dans la catégorie des gâteaux.

La galette et les gâteaux sans gluten sont les deux principaux aliments fabriqués à la maison. Pour les aliments sans gluten achetés du commerce, ce sont le pain, les pâtes alimentaires et la semoule et/ou farine qui sont les plus achetés.

Notre étude montre que la diarrhée chronique et le syndrome de malabsorption constituent les principaux symptômes cliniques de la maladie cœliaque.

Nous insistons, enfin, sur l'intérêt d'un diagnostic précoce basé sur les méthodes immunologiques, en plus de la biopsie intestinale, et d'une meilleure information des malades et de leurs familles afin d'éviter les complications et de permettre une croissance normale.

Mots clés : Maladie cœliaque, prise en charge, symptômes, pathologie, régime sans gluten.

Laboratoire de recherche, service, CHU, hôpital militaire, Laboratoire (faculté) :

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : MECHATI Chahinez

grade : MAA

Rapporteur : MESSAOUDI Sabar

grade : MCB

Examinatrice : ARIBI Boutheyna

grade : MCB

Date de soutenance : 23 septembre 2021