

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biochimie

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيوكيمياء

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences biologiques  
Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Étude biochimique et génétique de la maladie cœliaque (MC) : aspects moléculaires**

---

Présenté par : NEMMOUR Lylia  
REGAGBA Nafissa

Le : 27/06/2022

Jury d'évaluation :

**Encadrant :** Dr. ARHAB Rabah (Pr. Université Oum EL Bouaghi).  
**Examineurs :** Dr. BOULEHROUF Khaled (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  
Dr. MOKRANI El Hassen (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

*Année universitaire*  
2021 - 2022

## *Remerciements*

*Tout d'abord nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir données la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*On tient particulièrement à remercier*

*Pr. ARHAB Rabah qui nous a suivies dans ce travail et qui nous a dirigées et conseillées.*

*Nous remercions également*

*Pr. DEHIMAT Laid d'être omni présent dans notre travail.*

*Dr. BOULEHROUF Khaled et Dr. MOKRANI El Hassen d'avoir acceptés de juger notre travail.*

*Nous remercions aussi les professeurs de notre parcours qui nous ont transmis les valeurs de la science.*

*Nous remercions nos collègues de la promotion «Master »*

*BIOCHIMIE Appliquée 2021/2022.*

## *Dédicaces*

*Des années d'en enfer ont fait de moi une arme que j'utilise pour honorer  
une promesse faite à **mon papa Messaoud** et Mon frère **Adel** qui ont  
sacrifié leurs vies pour la mienne Allah yerhamhoum*

*Aucun langage ne saurait exprimer mon Amour A celle qui ne cesse de  
payer les lourds tributs **Maman ZAHIA***

*A **Mehdi** avec qui j'ai tracé mon chemin et **Aux** ruisseaux de l'espérance  
dé l'espoir **Riad, Karim et Imed**, vous êtes une partie de moi!*

*A **Radia** la rose Blanche de mon cœur*

*A **Wisseem** au grand cœur*

*A **Walid, Lamis, Samy et Adlène**, les fines fleurs de ma famille*

*A **faouzia** ma grande sœur toujours présente au moment difficile*

*Pour mes professeurs **Dehimet Laid** et **Brerhi el hacene** qui ont guidé  
mes pas tout au long de cette étude vos conseils et orientations reflètent  
l'esprit académique de haut niveau et l'engagement inconditionnel pour  
le partage du savoir*

*A **HALIMA** merci d'être omniprésente*

*A **Nafissa** mon binôme pour son collaboration et sa patience*

*A mes petites **Adorables** Amies de promotion **Roumaissa, Rania, Nihed**  
**et Mimouna***

*A toute les personnes de ma grande famille*

*A mes meilleurs amis*

*J'assume l'entière responsabilité de tout manquement dans ce travail  
mais cela ne m'empêchera pas de le dédier à toute âme vivante*

*J'espère que j'ai été à la hauteur de vos attentes!*

***Lydia***

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail de recherche*

*A ma mère qui est et qui sera toujours mon exemple, mon courage,  
mon bonheur, et lanterne qui éclaire mon chemin.*

*A mon père qui m'a toujours soutenue tout au long de ma vie, pour  
ton amour que vous me porter depuis mon enfance, et j'espère que votre  
bénédictioin m'accompagnera pour toujours.*

*Je demande à Dieu de vous donner la santé le bonheur et longue  
vie, je vous aime mes chères*

*A mon époux le plus cher de mon cœur : Bouhafis en remercie pour  
son amour, amitié son soutien infailible et sa patience exemplaire de  
présenter ce modeste travail.*

*Mes magnifiques sœurs : Nour El Houda, Fatna, Khadidja.*

*Mes chers frères : Abel Hake et El Maamoune.*

*Mes fleurs d'amours : Abdelkader, Abdel Aziz et Aboubaker Abdel  
Karim.*

*A tous mes amis et mes collègues de promotion de Master  
Biochimie Appliquée*

*A mon Binôme Lilya pour sa collaboration et soutien moral.*

*A tous mes enseignants durant mes années d'études.*

*NAFISSA*

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>1V</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>V</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>V111</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I. Présentation de la maladie cœliaque</b>	
<b>1. Présentation de la maladie cœliaque.....</b>	<b>03</b>
<b>1.1 Définition.....</b>	<b>03</b>
<b>1.2 Historique .....</b>	<b>04</b>
<b>1.3 Epidémiologie.....</b>	<b>04</b>
<b>1.4 Facteurs d'apparition de la maladie cœliaque.....</b>	<b>06</b>
<b>1.4.1 Facteurs exogènes : exposition au gluten.....</b>	<b>06</b>
<b>1.4.2 Composition du gluten.....</b>	<b>09</b>
<b>1.4.3 Propriétés physico-chimiques du gluten.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5 Facteurs de prédisposition génétique.....</b>	<b>15</b>
<b>1.5.1 Fréquence des cas familiaux.....</b>	<b>15</b>
<b>1.5.1 Système CMH et MC.....</b>	<b>15</b>
<b>1.6 Autres facteurs environnementaux.....</b>	<b>19</b>
<b>1.7 Facteurs immunitaire.....</b>	<b>20</b>
<b>1.7.1 Dégradation Immunitaire .....</b>	<b>20</b>
<b>1.7.2 Rôle de la transglutaminase tissulaire (t-TG2).....</b>	<b>23</b>
<b>1.7.3 Immunité innée.....</b>	<b>25</b>
<b>1.7.4 Immunité adaptative.....</b>	<b>27</b>
<b>1.7.5 Microbiote.....</b>	<b>28</b>
<b>Chapitre II. Physiopathologie et mécanisme</b>	
<b>11. Physiopathologie et mécanisme.....</b>	<b>30</b>
<b>11.1 Lésions intestinales .....</b>	<b>30</b>
<b>11.2 Villosités intestinales .....</b>	<b>34</b>
<b>11.3 Physiopathologie de la maladie.....</b>	<b>34</b>
<b>11.4 Mécanisme.....</b>	<b>35</b>
<b>11.4.1 Passage de la lumière intestinale au chorion .....</b>	<b>36</b>
<b>11.4.2 Voie para cellulaire.....</b>	<b>37</b>
<b>11.4.3 Voie trans cellulaire.....</b>	<b>38</b>
<b>11.4.4 Génétiquement.....</b>	<b>39</b>
<b>11.4.1. Molécules HLA .....</b>	<b>39</b>
<b>1</b>	
<b>11.4.1. Liaison des molécules HLA au gluten.....</b>	<b>40</b>
<b>2</b>	
<b>11.5 Forme classique ou "typique".....</b>	<b>42</b>
<b>11.6 Forme non classique ou "atypique.....</b>	<b>43</b>
<b>11.7 Forme symptomatique.....</b>	<b>43</b>
<b>11.8 Forme asymptomatique ou silencieuse.....</b>	<b>43</b>
<b>11.9 Forme subclinique.....</b>	<b>43</b>

<b>11.10</b>	Forme potentielle.....	<b>43</b>
<b>11.11</b>	Forme Latente.....	<b>44</b>
<b>22.12</b>	Forme réfractaire ou "de non-réponse au régime sans gluten".....	<b>44</b>
<b>722.13</b>	Forme auto-immune.....	<b>44</b>
<b>22.14</b>	Forme séronégative.....	<b>44</b>
<b>22.15</b>	Troubles de la maladie.....	<b>45</b>
<b>22.15.1</b>	Signes cliniques.....	<b>45</b>
<b>22.15.2</b>	Signes biologiques.....	<b>46</b>
<b>22.15.3</b>	Signes histologiques.....	<b>49</b>
<b>22.15.4</b>	Association a d'autre maladie.....	<b>51</b>
<b>22.16</b>	Evolution spontanée et complication .....	<b>51</b>
<b>2216.1</b>	Malabsorption.....	<b>51</b>
<b>22.16.2</b>	Pathologie malignes .....	<b>52</b>
<b>22.16.3</b>	Ostéoporose .....	<b>52</b>
<b>22.16.4</b>	Fertilité.....	<b>52</b>
<b>22.16.5</b>	MAI (maladie auto-immune) .....	<b>52</b>
<b>22.16.6</b>	Dermatite herpétiforme .....	<b>52</b>
<b>22.16.7</b>	MC réfractaire .....	<b>53</b>
<b>22.16.8</b>	Autres complications rares .....	<b>53</b>
<b>Chapitre III. Diagnostic et traitement de la maladie</b>		
<b>III.</b>	Diagnostic de la maladie.....	<b>54</b>
<b>III.1</b>	Clinique .....	<b>54</b>
<b>III.2</b>	Sérologique .....	<b>54</b>
<b>III.2.1</b>	IgA anti-endomysium.....	<b>55</b>
<b>III.2.2</b>	IgA anti-TG2 .....	<b>56</b>
<b>III.3</b>	Histologique.....	<b>56</b>
<b>III.3.1</b>	Classification des lésions.....	<b>56</b>
<b>III.4</b>	Génétique .....	<b>58</b>
<b>III.5</b>	Traitement et régime sans gluten.....	<b>59</b>
<b>III.5.1</b>	Régime sans gluten.....	<b>59</b>
<b>III.5.2</b>	Objectif du régime sans gluten.....	<b>59</b>
<b>III.5.3</b>	Efficacité du régime sans gluten .....	<b>60</b>
<b>III.6</b>	Réponse sérologique.....	<b>61</b>
<b>III.7</b>	Réponse histologique .....	<b>61</b>
<b>III.8</b>	Bénéficies du régime sans gluten.....	<b>62</b>
<b>III.9</b>	Traitement symptomatique.....	<b>63</b>
<b>III.10</b>	Digestion du gluten à l'aide d'endopeptidases .....	<b>64</b>
<b>III.11</b>	Séquestration de la gliadine dans la lumière intestinale.....	<b>66</b>
<b>III.13</b>	Inhibiteur de la zonuline.....	<b>66</b>
<b>III.13</b>	Inhibiteurs de la transglutaminase 2.....	<b>67</b>
<b>III.14</b>	Bloqueurs DQ2\DQ8.....	<b>67</b>
<b>III.15</b>	Antagoniste de l'interleukine 15.....	<b>68</b>

<b>III.16</b>	Vaccination.....	<b>68</b>
<b>III.17</b>	Traitement des complications.....	<b>69</b>
<b>III.18</b>	Autres approches thérapeutiques.....	<b>71</b>
<b>III.18.1</b>	Cellules souches mésonchymateuse.....	<b>71</b>
<b>III.18.2</b>	Necatro americanus.....	<b>71</b>
<b>III.18.3</b>	Nanoparticules.....	<b>72</b>
<b>III.19</b>	Techniques de dosage.....	<b>74</b>
<b>III.19.1</b>	Etude Sérologique .....	<b>74</b>
<b>III.19.2</b>	Etude immunologique.....	<b>80</b>
<b>III.19.3</b>	Étude génétique.....	<b>83</b>
<b>III.19.4</b>	Etude Histologique.....	<b>87</b>
	<b>Conclusion</b> .....	<b>90</b>
	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>91</b>
	<b>Annexes</b> .....	<b>A</b>
	<b>Résumés</b> .....	<b>I</b>

**Liste des abréviations**

- **AC** : *Anti corps*
- **AGA** : *Anti corps anti Gliadine*
- **ATG** : *Anti corps anti Transglutaminase*
- **AVP** : *Atrophie Villositaire Partielle*
- **AVST** : *Atrophie Villositaire Subtotale*
- **DGP** : *Anticorps anti-peptide désaminé de la gliadine*
- **ELISA** : *enzyme-linked Immuno sorbent Assay*
- **EMA** : *Anti corps anti Endomysium*
- **ESPGAN** : *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*
- **HLA** : *Antigène leucocytaire Humaine*
- **LIE** : *lymphocyte intra-épithélial*
- **LT** : *lymphocyte T*
- **Ig** : *Immunoglobuline*
- **IL** : *Les interleukines*
- **INF** : *Les interférons*
- **MAI** : *Maladie auto-immune*
- **MC** : *Maladie cœliaque*
- **NASPGHAN** : *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*
- **PNN** : *Polynucléaires Neutrophiles*
- **RSG** : *Régime sans gluten*
- **SG-FPM** : *Sous unité de gluténine de faible poids moléculaire*
- **SG-HPM** : *Sous unité de gluténine de haut poids moléculaire*
- **TtG** : *Transglutaminase tissulaire*



<b>Numéro</b>	<b>Figures</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Aspect histrionique de biopsie intestinale chez un sujet normal et un sujet cœliaque	<b>03</b>
<b>02</b>	Iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœli	<b>05</b>
<b>03</b>	Illustration des céréales de blé, d'orge, de seigle et d'avorine	<b>07</b>
<b>04</b>	Chromatogrammes des différentes prolamines selon le type de céréales	<b>11</b>
<b>05</b>	Chromatogrammes des différentes glutélines selon le type de céréales	<b>12</b>
<b>06</b>	Modèle structural de Gluten de blé	<b>14</b>
<b>07</b>	Modèle loop and train	<b>14</b>
<b>08</b>	Hétérodimère HLA-DQ2	<b>16</b>
<b>09</b>	Membres de la famille des TLR et leurs ligands	<b>21</b>
<b>10</b>	Représentation schématique des voies de signalisation TLR et NOD	<b>22</b>
<b>11</b>	Représentation schématique de la protéine NOD2 et les principales mutations du gène	<b>22</b>
<b>12</b>	Activité enzymatique de la TG2	<b>24</b>
<b>13</b>	Différentes formes de la transglutaminase	<b>24</b>
<b>14</b>	Rôle central de l'IL-15 dans la pathogénie de la MC	<b>27</b>
<b>15</b>	Rreprésentations schématique de la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque	<b>28</b>
<b>16</b>	Différents de l'intestin	<b>30</b>
<b>17</b>	Différentes couches de tubes digestifs	<b>31</b>
<b>18</b>	Muqueuse digestive de l'intestin grêle	<b>31</b>
<b>19</b>	Catégories des lésions associées à la MC	<b>32</b>
<b>20</b>	Spectre des dommages intestinaux dans la maladie cœliaque	<b>33</b>
<b>21</b>	Structure de la muqueuse de l'intestin grêle	<b>34</b>
<b>22</b>	Gluten, ponts désulfites inter-chaines et intra-chaines	<b>36</b>
<b>23</b>	Passage para cellulaire à l'état physiologique(A) et chez un patient cœliaque	<b>38</b>
<b>24</b>	Passage trans- cellulaire à l'état physiologique	<b>39</b>
<b>25</b>	Localisation et présentation d'une molécule HLA-DQ	<b>40</b>
<b>26</b>	Liaison des peptides du gluten avec les molécules HLA-DQ2/DQ	<b>41</b>
<b>27</b>	Frotti sanguin d'un patient présentant des corps d'howell Jolly	<b>48</b>
<b>28</b>	Dermatiteherpétiforme ).(Reunala T,Salmi TT.et al .2018 )	<b>52</b>
<b>29</b>	Détection d'Ig A anti-endomysium au niveau d'un tissu œsophagien d'un singe par immunofluorescence in directe	<b>55</b>

---

---

*Listes des figures*

<b>30</b>	Algorithme de diagnostic de la maladie cœliaque	<b>58</b>
<b>31</b>	Algorithme de diagnostic de la maladie cœliaque	<b>64</b>
<b>32</b>	Différentes approches thérapeutiques	<b>68</b>
<b>33</b>	Dapsone (DDS) est un médicament antibiotiques de la famille des sulfones . Traitement de la dermatite herpétiforme MC	<b>70</b>
<b>34</b>	Salazopyrine utilisé en cas d'intolérance a la dapsone	<b>70</b>
<b>35</b>	Autotest gluten AAZ (GUS B 2019)	<b>75</b>
<b>36</b>	Exacto test gluten (Notice test gluten 2019)	<b>76</b>
<b>37</b>	Dosage des Ac anti-tTG par la technique de chimiluminescence	<b>81</b>
<b>38</b>	dosage des AGA par la technique ELISA	<b>82</b>
<b>39</b>	Recherche des EMA par la technique d'IFI	<b>82</b>
<b>40</b>	t-TG néo-epitope (Reeves, G.E, et al .2006).	<b>83</b>
<b>41</b>	Principe de la technique de la PCR	<b>85</b>
<b>42</b>	Principe de la technique de la PCR-SSP	<b>86</b>
<b>43</b>	Principe de la discrimination	<b>87</b>
<b>44</b>	Exemple de Profil électrophorétique d'un typage HLA -DQ	<b>87</b>
<b>45</b>	Technique histologique	<b>90</b>

**Liste des tableaux**

<b>Numéro</b>	<b>Tableaux</b>	<b>page</b>
<b>01</b>	Sources alimentaire du gluten	<b>08</b>
<b>02</b>	Sources cachées de gluten	<b>08</b>
<b>03</b>	Teneurs protéique dans le gluten et le gluten vital au sein du blé.	<b>09</b>
<b>04</b>	Classification des protéines du gluten	<b>09</b>
<b>05</b>	Chevauchement génétique entre la MC et autres MAI	<b>17</b>
<b>06</b>	Gènes de susceptibilité à la MC	<b>18</b>
<b>07</b>	Gène non HLA impliquée dans la MC	<b>19</b>
<b>08</b>	Conséquences de l'accumulation des peptides du chiragre de l' $\alpha$ -gliadine	<b>25</b>
<b>09</b>	Classification de Marsh	<b>32</b>
<b>10</b>	Symptomatologie de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent	<b>45</b>
<b>11</b>	Ensemble des symptômes décrit dans la MC	<b>46</b>
<b>12</b>	Valeurs biologique d'une anémie microcytaire induite par une carence martiale	<b>47</b>
<b>13</b>	Résumé des modifications biologiques retrouvées dans la maladie MC	<b>49</b>
<b>14</b>	Récapitulatif des maladies associées à la maladie cœliaque	<b>51</b>
<b>15</b>	Performance des marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque.	<b>55</b>
<b>16</b>	Classification de Marsh-oberhuber	<b>57</b>
<b>17</b>	Classification de Corazza et Villancci	<b>57</b>
<b>18</b>	Comparaison entre deux classifications permettant la graduation des atteintes histologique dans la maladie cœliaque.	<b>58</b>
<b>19</b>	Synthèse du déséquilibre nutritionnel que peut présenter un patient sous régime sans gluten	<b>62</b>
<b>20</b>	<i>Valeurs normales des AGA et t-TGA par la technique ELISA</i>	<b>79</b>
<b>21</b>	Sensibilité et spécificité des Ac spécifiques de la MC	<b>83</b>
<b>22</b>	Différentes techniques utilisées pour les différents polymorphismes	<b>84</b>



# *Introduction*

## **Introduction**

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune (MAI) inflammatoire de l'intestin, grêle strictement dépendante d'une exposition au gluten des céréales et survenant chez les sujets génétiquement prédisposés (**Lionetti,E. et C. Catassi .2011**) . Il en résulte des signes de malabsorption digestive, régressif sous régime sans gluten (**Lepers,S.,et al.,2004**) .

Sur le plan histologique, les lésions sont caractérisées par une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle, une hyperplasie des cryptes et une infiltration lymphocytaire composée de lymphocytes T (LT) CD4 activés au niveau de la lamina propria de LTCD8 $\alpha\beta$  et de LT $\gamma\gamma\delta$  au niveau de l'épithélium (lymphocytes intra-Épithéliaux= LIEs) (**Shan.L,et al .,2002**) .

Sur le plan immuno-sérologique, la maladie est caractérisée par la production d'anticorps (AC) anti-gliadine(AGA), d'auto-AC anti-endomysium ou endomysial(EMA) et anti-transglutaminase tissulaire(t-TG2) (**Lecuroux,C. ,et al .,2013**).

La physiopathologie de la (MC) comporte un effet complexe entre les facteurs environnementaux, génétique et immunologique. (**Briani,et al.,2008**)

Parmi les facteurs de susceptibilité génétique les gènes HLA(Human leucocyte Antigen) de classe II principalement le locus DQ constituent l'une des plus fortes associations décrites à ce jour et dans toutes les populations de cœliaque .En effet, près de 97 % des patients expriment la molécule HLA-DQ2 codée par les allèles DQA1\*05, DQB1\*02 et HLA-DQ8 codée par les allèles DQA1\*0301, DQB1\*0302 (**Solid.M , P.rtal .2020**).

La prévalence du HLA-DQ2 est à un moindre degré que celle du HLA-DQ8. Elle est aussi associée avec un haplotype ancestral comprenant les HLA de classe II et (A ,B,DR ,DQ) à eux seuls sont responsables d'environ 35- 40% de la prédisposition génétique. (**Abadie .V,et al .,2011**)

Le gluten est le principal facteur environnemental. Il est responsable de la symptomatologie clinique et des lésions intestinales

L'objectif de régime sans gluten (RSG), chez le malade cœliaque est de corriger, d'une part les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie et d'autre part de prévenir les complications engendrées par la M.C (**Makovicky. P, et al .,2020**)

En effet, la disponibilité, le coût et la qualité des produits sans gluten sont importants pour l'adhésion au RSG (**Boukezoula.F, Zidoune. MNE, 2016**). Une mauvaise adhésion au RSG représente un facteur de déséquilibre nutritionnel (**Pedoto.D, et al ., 2020**)

Dans Cette étude nous exposons une revue vue globale de l'aspect moléculaire : biochimique et génétique, dans le but de comprendre les modifications des sites actifs enzymatique, et l'interaction entre les facteurs environnementaux, immunologique qui t'intervient dans le déclenchement des processus auto immune de la maladie cœliaque.

# **Chapitre I**

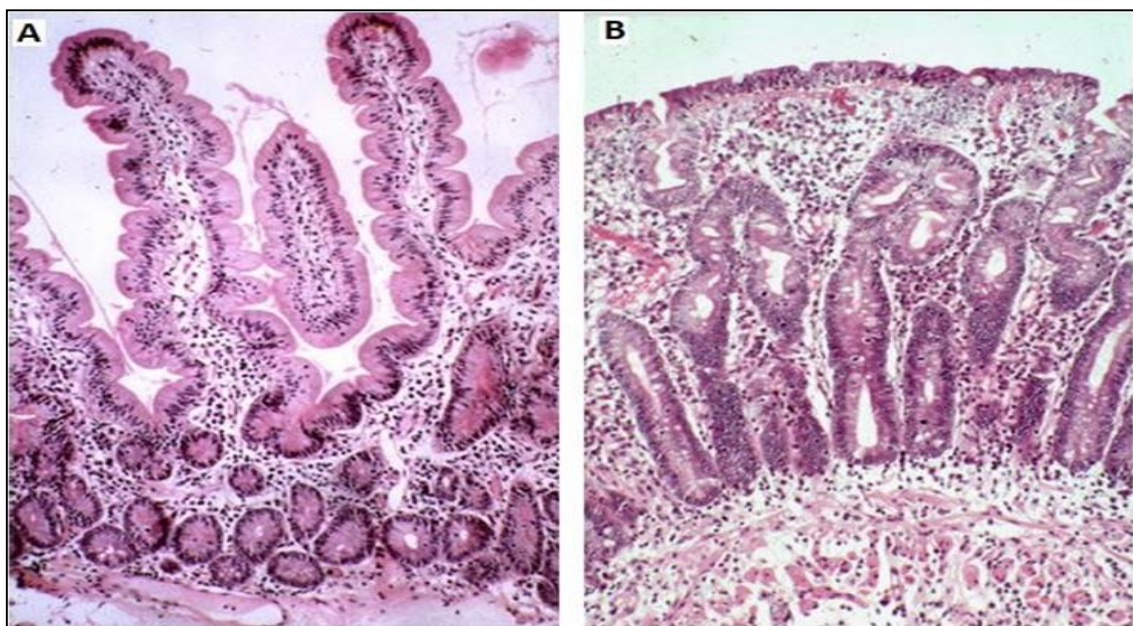
## I. Présentation de la maladie cœliaque

### I.1. Définition

La maladie cœliaque (MC) ou « intolérance gluten » est une entéropathie inflammatoire, auto-immune chronique (Quanti F, Pays F, *et al.*, 2007) et multifactorielle. (Pinier M., 2010)

Elle se développe chez les individus génétiquement prédisposés après l'ingestion d'un antigène alimentaire, la gliadine du gluten qui constitue la fraction protéique, des grains de blé et les prolamines équivalents pour les autres céréales réputés toxiques tel le seigle, l'ogre et l'avoine. (Quanti F, Pays F, *et al.*, 2007)

Cette maladie caractérisée par une inflammation de la muqueuse intestinal (Figure 01) est responsable d'une atrophie villositaire totale ou subtotale (Phyderiotis C, Claudel E, 2008) causant un syndrome de malabsorption et se manifestant généralement par une triade comportant une diarrhée, des douleurs abdominales (Malamut., 2010) (Matuchansky *et al.*, 2007) et (Lamirean et Clouzeau., 2008)



**Figure 01.** Aspect histologique de biopsie intestinale chez un sujet normal et un sujet cœliaque (Michaud., 2009)

**A :** Sujet normal (intestin grêle normal)

**B :** sujet cœliaque (atrophie villositaire, hyperplasie cryptique augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (L.I.E))



**I.2. Historique**

Le terme cœliaque provient du grecque « Koeliakos », le médecin Anglais Samuel GEE et souvent crédité en tant que premier auteur décrivant la maladie cœliaque dans son article célèbre « On the celiac Affection » publié dans « the St. Bartholomew's Hôpital Report » en 1888. Cependant au 2<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ, le médecin romain ARETAUESDE CAPPADOLE a pu décrire la maladie cœliaque et sa nomenclature pour la première fois en octobre 1987 par le médecin Alexandre Aretaeus et signifié souffrance de l'intestin (**Thompson., 2008**)

- La toxicité du gluten a été découverte en 1941 par la pédiatre Hollandais DICKE, la présence d'anticorps circulants en 1980 l'association avec un phénotype HLA est connue depuis 1989.
- L'identification de la transglutaminase tissulaire en 1997 comme auto-antigène de la MC reconnu par les anticorps anti-endomysium, a représenté une avancée importante dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie et dans son diagnostic (**Degottardia, 2008-2011**)

**I.3.Épidémiologie**

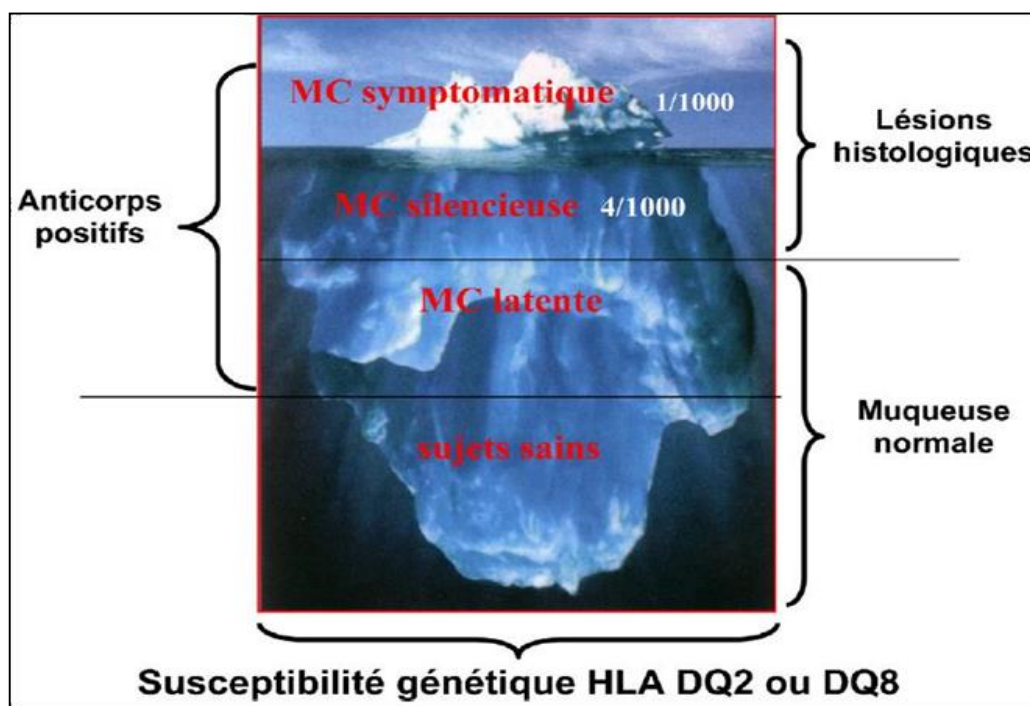
La MC autrefois comme une affection spécifiquement infantile et dont les troubles gastro-intestinaux étaient la principale manifestation, elle touche actuellement tous les âges. Grâce à l'évolution des méthodes de diagnostic et les études épidémiologiques, la MC est maintenant mieux décrite la prévalence de la MC c'est à dire le nombre de cas présente dans la population a beaucoup évoluée. Elle est estimée à 1 pourcent en Europe, aux états unis, en Australie et en argentine alors qu'elle et ait rapportée à environ 1 pour mille aux états unis il Ya encore 40 ans. La MC n'est plus une maladie rare ni une maladie simplement européenne, mais elle est devenue un problème de santé publique (**Carlo catassietal ; 2015**)

En Europe, prévalence de la MC varie selon les pays. Elle atteint une valeur maxi male de 2à3%en Finlande allons quelle est de seulement 0.20%en Allemagne. Dans le monde, elle est plus importante : en Finlande (2-3%) au Sahara occidental (5.6%) et aux Mexique (1.5 à 3.5%).

En Afrique subsaharienne et dans les autres pays d'Asie, la prévalence de la MC est inférieure à celle de la MC dans le monde est de moins en moins visible notamment à cause de son augmentation en Inde (supérieure à 1%) et dans certains pays d'Amérique latine, Ce sont les pays en voie de développement qui subissent la plus forte augmentation de la prévalence de la MC. (**Carlo catassietal .,2015**).

Ainsi le rôle des facteurs environnementaux dans le déclenchement de la MC (Tels que le changement brusque des habitudes alimentaires et la propagation de céréales de plus en plus toxique mais rentable pour les cultures) a été fortement suggéré ces dernières décennies (Elena Lionetti et Carlo Catassi. , 2011).

- Il est difficile d'estimer de façon précise le nombre de cas de la MC car 70 à 80 % des cas échappent encore au diagnostic.
- Le concept du modèle de l'iceberg (Figure 02) a ainsi été développé pour décrire ce problème de santé publique dont la partie émergée correspond aux formes symptomatique. Le rapport des deux parties de l'iceberg dépend de la connaissance de la maladie, des méthodes de diagnostic et des variations des manifestations cliniques. L'image de l'iceberg a été publiée en 1991 par Richard Logan (Nadine Cerf – Bensussan et Bana Jabri., 2001) (Catassi C et Al., 2014).



**Figure 02.** Iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque (Cilleruelo ML *et al.*, 2016)

- Les formes de la MC à manifestations atypique ou silencieuses sont rarement diagnostiquées.
- Les formes latentes des individus dont les manifestations de la MC ne se déclenchent que tardivement ne sont pas diagnostiquées avant l'apparition des porteurs des facteurs génétiques de la prédisposition pour la MC ne déclencheront jamais la maladie.

- Les sujets sont représentés dans la partie immergée de l'iceberg ainsi la plus part des individus atteints de MC ou prédisposés à cette pathologie, l'ignorent encore (**Carlsson A., 2016**) (**Ciccocioppe R et al., 2015**).
- En Algérie, une insuffisance de l'information est notée, l'incidence annuelle moyenne de la MC au niveau de la Wilaya d'Oran était 2.37 cas pour 1000 naissances. La prévalence de la MC symptomatique était 109 pour 100.000 enfants de moins de 15 ans soit 1 cas pour 917 enfants de moins de 15 ans (**Mazihi M.L, Khiari M.F., 2010**).
- Dans la commune de Constantine, une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque de 0.11% en 2000 à 0.97% en 2009 a été notée (**Bouaslla et Zidooni. 2009**).
- Il existe un risque accru de MC chez les apparentés au premier degré de patients atteints de MC (5 à 10%) chez les patients d'autres maladie auto immunes telle que la thyroïdite (3%), la cirrhose biliaire primitive (2%). Ce risque est lié au terrain génétique de prédisposition aux maladies Dysimmunitaires (**Chyderiotis G, et al., 2008**).
- La fréquence de la maladie est sous-estimée en raison de l'existence des formes silencieuses et des formes atypiques qui prédominent chez l'adulte, les symptômes digestifs classiques ne sont retrouvés que dans 20% des cas diagnostiques, (**Berrah M., Benhassine F., et Chaoui N.,2000**).

#### **I.4. Facteurs d'apparition de la maladie cœliaque**

##### **I.4.1. Facteurs exogènes : exposition au gluten**

###### **A) Etymologie et histoire**

L'origine du mot gluten provient du latin signifiant colle, Giacomo Beccari fut le premier à définir le terme de gluten en 1745.

La sédentarisation des hommes avec la naissance de l'agriculture à entrainer un changement important de l'alimentation humaine et notamment une consommation plus importante de céréales et donc du gluten, ce changement est une des premières causes de l'apparition des pathologies liées au gluten.

C'est au siècle 1<sup>er</sup> qu'un médecin grec (**Arataeus de Cappadoce**) définit la maladie cœliaque, il la nomme « Koiliakos » signifiant abdomen. En 1887, l'anglais Samuel Gee, médecin et pédiatre, publie une description dite moderne du tableau clinique que de la maladie. Sa compréhension de la pathologie ainsi que sa capacité à se familiariser

directement avec travaux **d'Areteaus de Cappadoce** permettent de faire avancer de recherche. D'après lui, il s'agit « d'une sort d'indigestion chronique retrouvée chez les personnes de tout âge » et « Si le patient peut être guéri, il doit faire avec un régime » (**Dowd B, et al .,1974**).

Le gluten a été défini comme la cause de la maladie coeliaque (MC) seulement après la seconde guerre mondiale. (**Willem Karel Dicke**), pédiatre hollandais a été le premier à instaurer le régime sans gluten (**Présentation et histoire la maladie coeliaque., 2015**).

### **B) .Définition actuelle**

De nos jours, le gluten se définit comme la masse protéique, élastique et visqueuse, restante après extraction de l'amidon par voie humide ces propriétés sont utilisée notamment en boulangerie. Ilva permettre la levée et la fermentation du pain lors de l'étape du pétrissage.

Le gluten correspond donc à un mélange de protéine. Ces dernières se répartissent en deux groupes :

- ✓ Les prolamines
- ✓ Les glutélines

Seul le groupe des prolamines est responsable des maladies liées au gluten, les glutélines sont quant à elle non toxiques. Dans l'industrie agroalimentaire, le gluten est vulgarisé pour définir les protéines toxiques de différentes céréales tels que le blé l'avorine, le seigle et l'orge (**Blé-Orge-Aoine .2015**) (**Figure 03**)



**Figure 03** : Illustration des céréales de blé, d'orge, de seigle et d'avorine d'après (**Blé-Orge-Aoine .2015**)

### **C). Sources du gluten**

a) **Sources alimentaires** : Le gluten est contenu dans les céréales (**Figure3**)

(**Tableau 01**). Les quatre principales sont le blé, l'avoine, le seigle et l'orge. Ces

derniers notamment le blé font partie de l'alimentation quotidienne d'individu. Elles vont être transformées en de nombreux sous-produits (TRBMS.2017).

**Tableau 01.** Sources alimentaire du gluten (TRBMS.2017).

Orge (flacon ; farine)	Couscous	Semoule
Bière	Blé	Epeautre
Chapelure	Malt	Amidon de blé modifié
Levure de bière	Avoine	Pain – Croutons
Boulghour	pates	Seigle (farine, pain)

**b) Sources cachées du gluten :** Le gluten est très souvent utilisé dans l'industrie agroalimentaire a visé humaine et animal mais aussi dans le domaine pharmaceutique et cosmétologique car il présent des propriétés intéressantes dans la confection de différents produits (**Tableau 2**). En effet il sert notamment de liant, diluant, lubrifiant ou encore délitant. Il sert d'ingrédient a part entière et permet de lier les sauces, de donner une texture plus homogène ou de cohésion à la préparation à base de viande ou de certain charcuteries (**Des lieux Gluten web page 1, 2016**).

**Tableau 02.** Sources cachées de gluten (**Des lieux Gluten web page 1, 2016**)

Bouillon, soupe, préparation de soupe	Amidon modifié (Si la source n'est pas identifiée)
Certains bonbons et chocolats	Certaines saucisses, charretier
Thés et cafés aromatisés	Certaines sauces et marinades
Protéines végétales hydrolysées (si la source n'est pas identifiée)	Certain assaisonnement
Médicaments	Certains cosmétiques (rouge à lèvres, baume a lèvres)
Bain de bouche et dentifrice	Colorants

**c) Gluten vital :** Le gluten vital, de blé par exemple est protéines naturelle extrait du grain, caractérisé par ses propriétés viscoélastique une fois réhydraté. Tout d'abord la farine de blé est mélangée avec l'eau. Le gluten, qui est la fraction protéique insoluble du grain va alors être séparé de la farine par voie humide. Une fois isolé il

est centrifugé puis séché à une température inférieure à 70 °C pour ne pas dégrader ses propriétés, le gluten, ainsi lyophilisé, va prendre le nom de gluten vital. Contrairement au gluten « classique » celui-ci est plus concentré en protéines, prenons l'exemple des protéines de blé (**Tableau 3**).

**Tableau 03.** Teneurs protéique dans le gluten et le gluten vital au sien du blé.

Groupe de protéines	Concentration en pourcentage % pour le gluten classique	Concentration en pourcentage % pour le gluten vital
Gliadines	40 à 45 %	40 à 50 %
Glutines	40 à 45 %	50 à 65 %

Le gluten vital est nos jours produit de manière industrielles, utilisé dans le domaine de la boulangerie – pâtisserie notamment pour :

- Les viennoiseries enrichies en matières grasses.
- Les pains dans lesquels on ajoute des céréales ou des œufs.
- Les pâtons du pain congelés car le gluten se dégrade a une température à 18°C -

#### I.4.2. Composition du gluten

La connaissance précise de la composition du gluten à possible grâce la mise au point une méthode de référence sur l'isolement des protéines du gluten de blé, de l'avoine, de l'orge et du seigle afin d'avoir de meilleurs essais clinique, diagnostiques etc. (**schalk .k, et al., 2007**) (**Tableau 04**). Tout d'abord, le gluten est composé de deux types de protéines :

- Les prolamines.
- Les glutélines.

**Tableau 04.** Classification des protéines du gluten (**schalk .k, et al. 2007**)

céréales	prolamines	glutélines
blé	Gliadines	Gluténines
orge	Hordénines	Hordénines
seigle	Sécalines	Sécalines
avoine	Avénines	Avénines

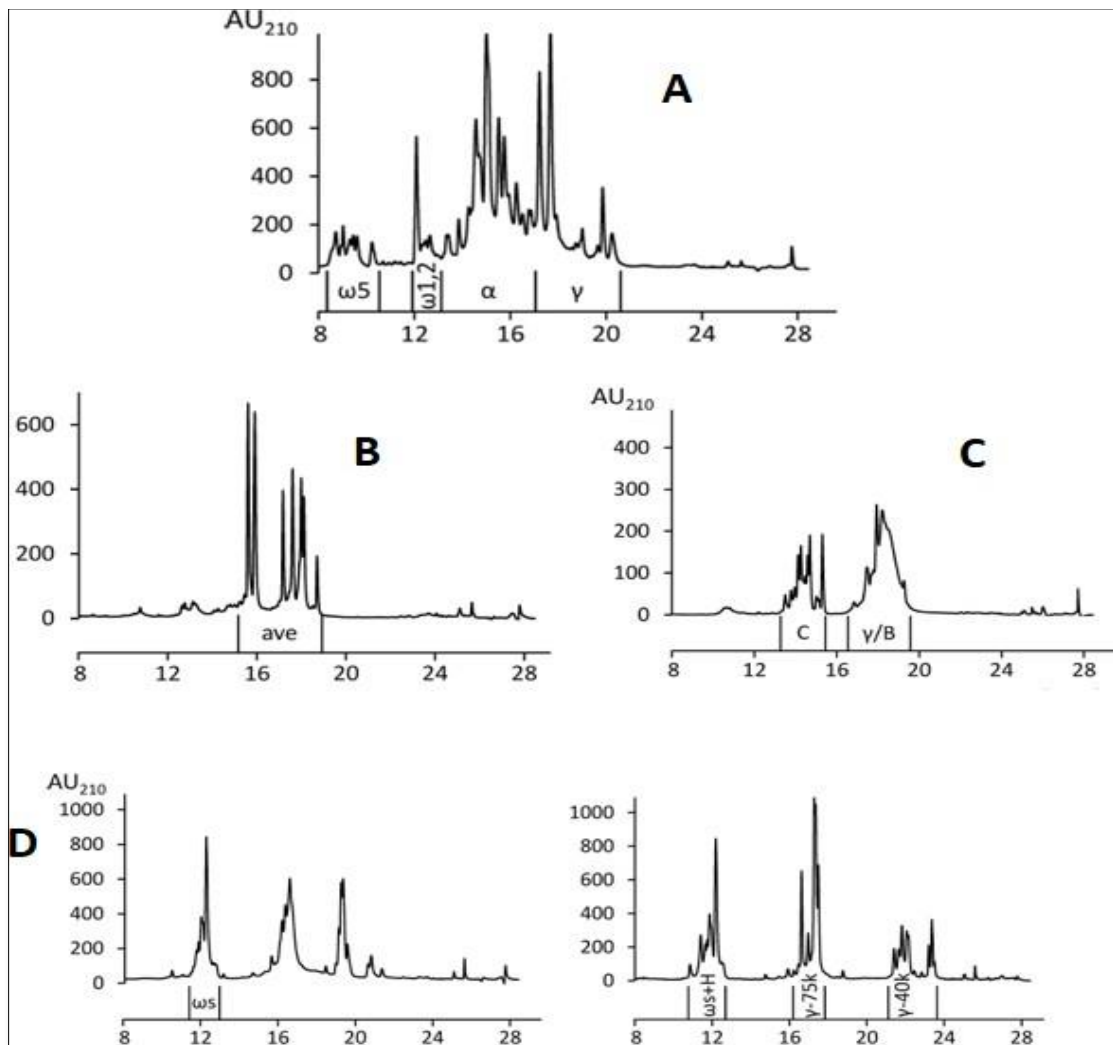
Ces protéines possèdent des séquences d'acide aminé semblable ainsi que des poids moléculaire similaire. Cependant, chaque altération de la séquence nucléotidique va entraîner une modification de la protéine. C'est pourquoi selon la céréale, voire même au sein d'une espèce du même genre les prolamines et les glutélines seront différentes. Ces protéines constituent donc un groupe très hétérogène (**schalk. K, et al.,2017**). On a donc cherché après extraction à mesurer la proportion de ces protéines en utilisant la chromatographie liquide haute performance à phase inversée (RP. HPLC).

Les fractions de prolamines (100 mg) ont été diluées dans 10 ml d'éthanol et d'eau, les fractions de glutélines (100 mg) ont été dissoutes dans 10 ml de solution d'éthanol. Chaque préparation a été filtrée. La quantification des protéines s'est faite à une absorbance d'UV de 210 nm. Les groupes de protéines ont été repérés en fonction de leur temps de rétention caractéristique, collecté sur plusieurs enregistrements et mis en commun. Seules les protéines de l'avoine n'ont pas été fractionnées car les prolamines de l'avoine sont considérées comme du gluten (**schalk. K, et al.,2017**).

➤ **A) Prolamines**

Ces protéines sont dépourvues de propriétés biologiques. Elles constituent les réserves d'azote, de carbone et de soufre nécessaire à la germination ce sont des molécules monomériques caractérisées de fortes teneurs en acide glutamique (37 à 56%) et en proline (15 à 30%) (**Protéines alimentaire, les prolamines., 2019**).

- ✓ **1-gliadines** : En vue des résultats donnés par RP-HPLC (Figure04A), les gliadines sont composées de quatre types de protéines : les  $\omega$ 5-,  $\omega$ 1.2-,  $\alpha$ - et  $\gamma$ - gliadines, les gliadines représentent environ 6% de composants de la farine de blé.
- ✓ **Avénine** :\_En ce que concerne l'avoine, une seule protéine a été détectée, l'avoine (Figure 04B). Elle constitue environ 1,3% des composants de la farine d'avoine.
- ✓ **Hordénines** : Les hordénines sont divisées en deux groupes : les C-et  $\gamma$ /B-hordénines. Le chromatogramme (figure 6C) a été réalisé après réduction des prolamines avec une solution de dithiothréitol (DTT) à 1% qui a un effet réducteur. Dans la farine d'orge ces prolamines représentent environ 3,1% des constituants.



**Figure 04.** Chromatogrammes des différentes prolamines selon le type de céréales (A) gliadines, (B) avénine, (C) hordénines, (D) sécalines.

- ✓ **Sécalines :** Pour le seigle, deux chromatogrammes (Figure 04D) ont été réalisés. Le premier (à gauche) représente les prolamines non réduites et le second (à droite) correspond aux prolamines après réduction avec une solution DTT à 1% qui a un effet réducteur.

Les sécalines après réduction se divisent en 3 groupes : ω-sécalines (avec une quantité très faible de HMW-sécalines), γ-75k- et γ-40k-sécalines. Les sécalines composent environ 2,5% de la farine de seigle.

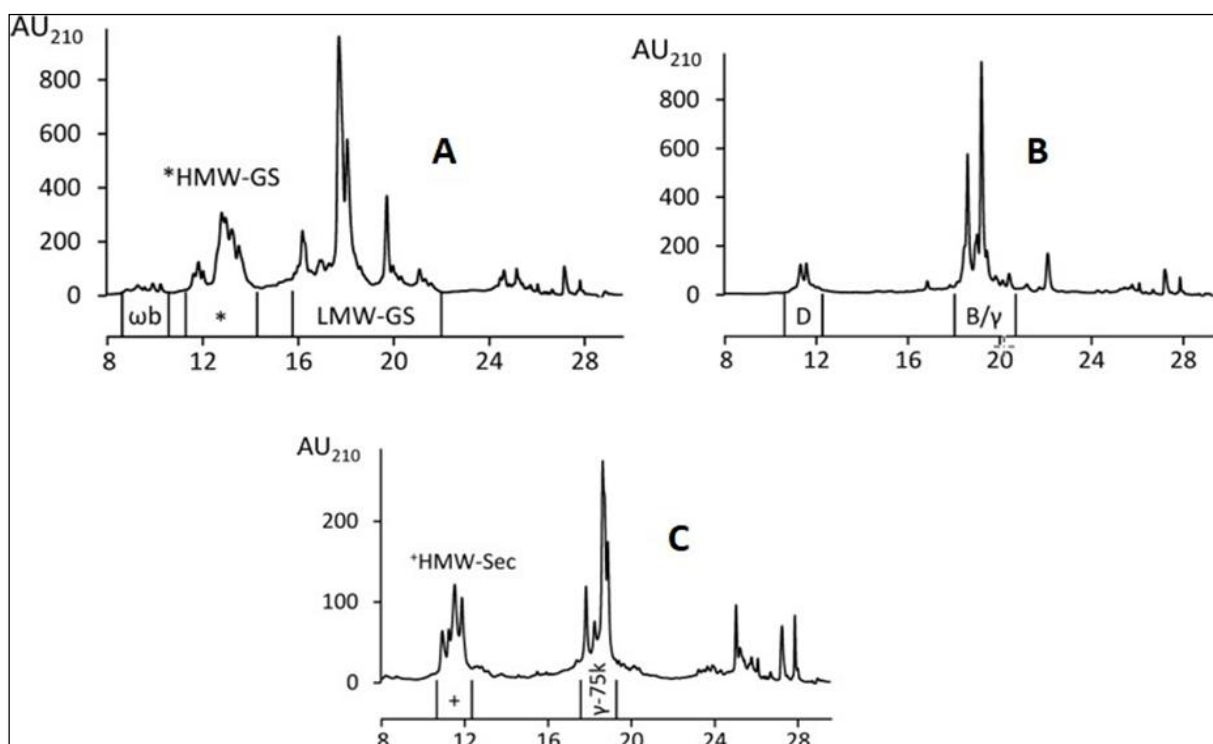
La soumission du gluten au PH du suc gastrique et au clivage génère des fragments peptidiques et des acides aminés libres.



### ➤ B) Gluténines

Les gluténines (gluténine pour le blé) ce sont des protéines agrégées (**L.Charbonnier *et al.*, 1980**). Possèdent une forme allongé, de plus leur composition est différente de celle des prolamines élevée (**500 Ka à 10.000 Ka**). Ces protéines se répartissent généralement en deux classes (après réduction des structures analogues aux prolamines). Ces protéines confèrent l'élasticité aux pâtes boulangères après hydratation :

- ✓ Les gluténines de haut poids moléculaire (**High molecular weight H.M.W**)
- ✓ Les gluténines de bas poids moléculaire (**Low molecular weight L.M.W**)



**Figure 05** .Chromatogrammes des différentes gluténines selon le type de céréales : (A) Gluténine, (B) Hordénines, (C) Sécaldines

Les chromatogrammes ci-dessous ont été obtenus après réduction des fractions de gluténines avec une solution de diotétriol à 1%

#### ✓ Gluténine

La RP-HPLC révèle trois types de gluténine :

- Les ωb-gliadine (entrés faible quantité)
- Les **HMW**-gluténines sous unités poly peptidiques (**SG-HPM**) et les **LMW** de sous unités polypeptidiques (**SG-FPM**). Ces protéines constituent environ 3% des protéines totales de la farine de blé (Figure 05A).

- Les **SG-PPM** sont les sous-unités majoritaires parmi les gluténines et représentent 60 à 80 % des gluténines (**Wiser., 2007**).
- Les **SG-HPM** représente la plus fiable proposition des protéines du gluten mais également le plus complexe (**Wiser., 2007**).

✓ **Hordénines**

Les sous-unités D et B /  $\alpha$ -hordénines constituent les glutélines dans la farine d'orge représentent environ 1% des protéines de cette céréale (Figure 05B).

✓ **Sécalines**

Enfin, la RP-HPLL détecte majoritairement pour le seigle la sous-unité **HMW-Sécaline** mais aussi des traces de  $\alpha$ -75k et  $\alpha$ -40k sécaline (Figure 05). Ces glutélines composent 0.5% de la farine de seigle.

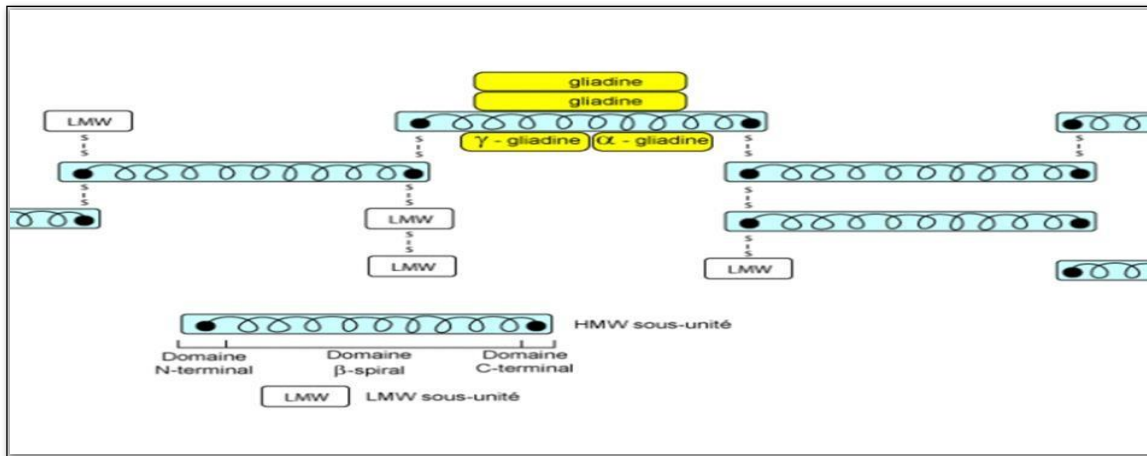
### I.4.3. Propriétés physico-chimiques du gluten

La propriété essentielle du gluten est sa propension à constituer une matière cohésive viscoélastique. Cette propriété est notamment mise à profit dans le secteur de panification. En effet aux gaz, lui permettant de retenir par exemple les bulles de dioxyde de carbone issue de la dégradation des sucres par les levures, et ainsi assurer une bonne levée de la pâte et l'aération de la mie (**shewvy, et al., 2000**)

Ce sont les gluténines et les prolamines qui en présence d'eau interagissent entre elles afin de former un réseau insoluble aux propriétés viscoélastique. Les gluténines de plus haut poids moléculaire. Contribuent à l'élasticité tandis que les gliadines de poids moléculaire plus faible, participent à l'extensibilité (**shewry, et al., 2000**)

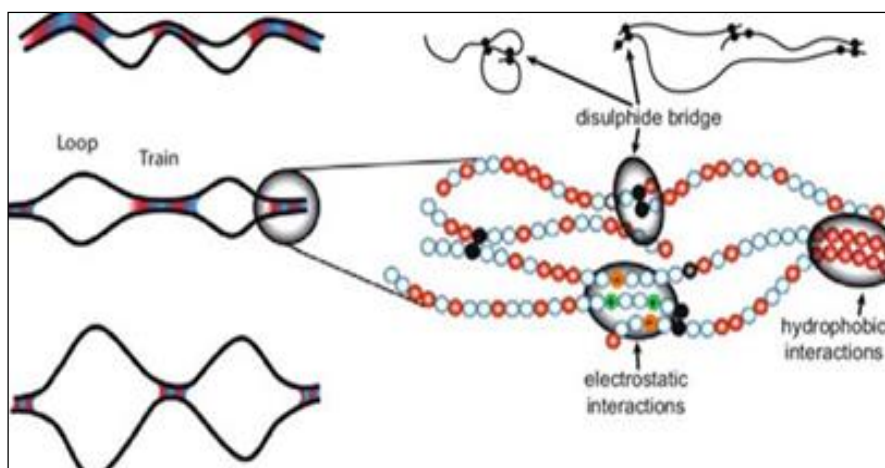
Afin d'expliquer les propriétés viscoélastiques du gluten, plusieurs modèles sont proposés sur la structure du réseau du gluten restent assez connus. Un premier modèle a été proposé par **Shewry**. En se basant notamment sur des modèles précédemment cités concernant la structure des gluténines, en particulier celui de Gravelant et ses collaborateurs (**shewry, et al., 2000**)

Dans ce modèle la structure du gluten repose essentiellement sur l'établissement de ponts disulfure entre les différents constituants du gluten. Les **SG-HPM**, constituent majoritairement de sous-unités assemblées tête-bêche via des ponts disulfure inter-chaînes, formeraient une "armature élastique" une sorte de colonne vertébrale sur laquelle les **SG-FPM** viennent s'accrocher (via des liaisons disulfure), les gliadines interagiraient quand elle avec les polymères de gluténine via l'établissement de liaison non covalent (**figure 07**) (**shewry, et al., 2000**)



**Figure 06** .Modèle structural de Gluten de blé dans lequel SG-HPM forment une base sur laquelle les autres constituants de gluten s'accroche via à l'établissement des ponts disulfures SG-FPM et d'interaction non covalents (Gliadines) (Shewry, *et al.*, 2000).

Un autre modèle proposé par Belton (Figure 07) Permettrait d'expliquer les propriétés élastique du gluten et notamment non comportement lois qu'il est hydraté. Il s'agit du modèle "**loop and train**" dans lequel on suppose qu'au sein du gluten il existe des régions où les chaînes de protéines se raient maintenues par la liaison hydrogène inter chaîne (train) ainsi que des régions où ces chaînes ne se raient pas liées (**loop**) l'étirement du gluten provoque d'abord l'alignement des boucles puis fait glisser les protéines les uns sur les autres. La force de rappel élastique est alors due à la volonté de rétablir l'équilibre "**loop train**" de départ (shewry, *et al.*, 2000)



**Figure 07**. Modèle **loop and train** proposée par Belton (SHEWRY *et al.*, 2000)

**I.5. Facteurs de prédisposition génétique**

La Mc est intimement liée à la génétique comme le laisse entrevoir la fréquence ces facteurs des cas familiaux. Le rôle de ces facteurs génétique s'est précisé ces dernières années grâce à l'avènement de technique génétique moléculaire.

**I.5.1. Fréquence des cas familiaux**

La forte prévalence familiale, fraternelle et gémellaire souligne l'importance de la prédisposition génétique. La survenue d'une maladie cœliaque est 10 à 100 fois supérieure à la population générale :

- Chez les apparentés des 1 ères degré, elle varie 1/50 et 1/10.
- Chez les jumeaux homozygotes, le taux de concordance est de 70%.
- Dans la fratrie, 30% des patients ont un haplo type HLA identique (**EL yahouti S. 2010**).

**I.5.2. Système CMH et MC****❖ Rappel sur le système CMH**

Une partie importante de la susceptibilité génétique de la maladie cœliaque est liée au complexe majeur d'histocompatibilité au CMH. Il s'agit d'un complexe de gène situé sur le bras court du chromosome 6 (chr6p). Il comprend plusieurs groupes de gène :

- Classe I : gènes A, B, C.
- Classe II : gènes DR, DQ, DP.
- Classe III : gènes codant pour les fractions C2 et C4 du complément, HSP70, TNF $\alpha$  et  $\beta$ .

Les antigènes de classe 2 sont des glycoprotéines transmembranaires exprimées à la surface de CPA (lymphocytes B, monocytes, macrophage, cellules dendritiques) et codée par le gène CMH de classe 2 (DR, DQ, DP).

Il y a une trentaine d'années, on pensait que la MC était liée au gène de classe 1 de CMH (A1 et B8). Les connaissances actuelles plaident en faveur des gènes de la classe 2 qui sont responsable en grande de la susceptibilité génétique de cette affection (**Berrah M, Ben hassine F, chaoui N., 2010**).

**❖ CMH de classe II et MC**

Il est admis actuellement que la susceptibilité de la MC est liée à l'existence de 2 gènes de la classe 2 du CMH exprimant l'hétéro-dimère DQ. Il s'agit du DQ 2 et DQ 8 qui se trouvent en position 21,3 sur le bras court du chromosome 6 (6q21.3) (**ELyahout : S., 2010**)

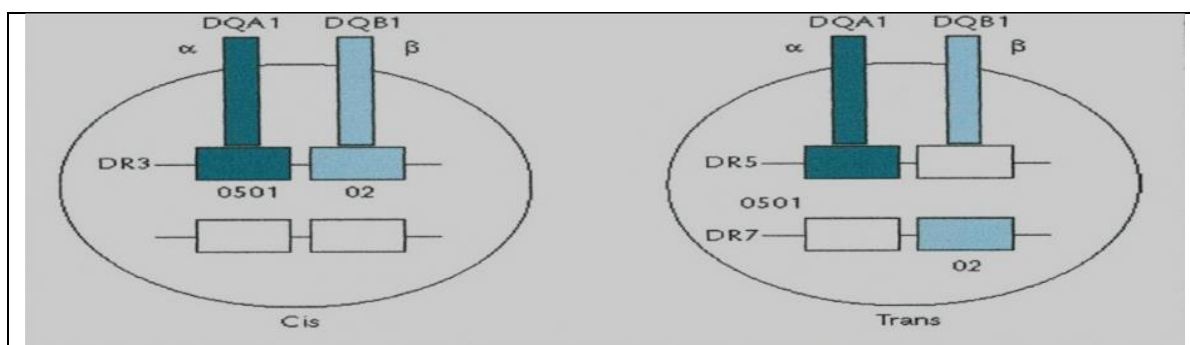
La molécule DQ2 est présente chez 90% à 95% de la population atteinte de MC. Elle est codée par les DQA1\*05 et DQB1\*02, ces dernière codent respectivement pour les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la molécule. Sa production peut se réaliser soit :

- En « **cis** » (gène sur le même chromosome) dans le cas de l'haplo type HLA-DR3-DQ2.
- En « **trans** » (gène sur des chromosomes différents) dans le cas des haplo types CMH DR3- DQ2/DR7-DQ2 et DR5-DQ7/DR7-DR2. (**pinier M., 2010**).

Il existe une relation dose /effet entre le gène préalablement cités à la MC. Les personnes homozygotes DqB1\*02 (**en cis ou en trans**) ont 5 fois plus de risques d'avoir la MC (**pinier M., 2010**).

De plus, certains haplo types comme Dr3/DQ2 présente un risque accru par rapport à d'autres quand ils sont présents. De même chez les patients porteurs de l'haplo types DR2/DQ2, le risque de MC est supérieur si le seconde haplo type est représenté par DR7/DQA1\*0207DQB\*201. En l'absence de DR 3 ou de DR7 n'augmente pas le risque de MC (**moodie S, ceclitira P., 2001**). Par ailleurs, l'homozygotie est reliée à la sévérité de l'expression clinique de la maladie (**chyderiotis, chaudel E, fabien N., 2008**).

C'est donc la capacité de l'hétéro-dimère **DQ** à reconnaître la séquence particulière de peptides toxiques de la gliadine et à moindre degré les protides d'ogre, de seigle ou d'avoine qui enlanchera toute une série de réaction à l'origine des lésions intestinales. (**Berrah M, Ben hassine F, chaoui N., 2000**).



**Figure 08.** Hétérodimère HLA-DQ2 (al \*0501.b1\*02) codé en cis ou en trans. (**El yahouti S, 2010**). A gauche, l'hétérodimère codé en Cis (sur un seul chromosome). A droite, l'hétérodimère codé en Trans (sur des chromosomes différents).

**Tableau 0 5.** Chevauchement génétique entre la MC et autres MAI (cœliac disease and auto immune disorder).

Maladies auto immunes	Chevauchement du CMH classe 2 Avec CD respectifs
Dermatite herpétiforme	DR3/DQ2 et DR4/DQ8
Diabète type 2	DQ2/DQ8
Déficit isolé en IgA	DR3-DR7/DQ2
Epilepsie	DR4/DQ2 et DR7/DQ2
Syndrome de sjogrem	DR3/DQ2
Maladie d'Addison	DR3/DQ2 et DR4/DQ8
spondylarthrites	DR4
Hépatite auto-immune chronique	DR3/DQ2
cardiomyopathie	DR4 prédisposant et DR3 Protectif
Lypusérythémateux×Systémique	DR3

CD : cluster of différenciation.

La MC est une maladie polygénique. Les études d'association sur le génome entier (genome wide association studies ou GWAS) ont permis d'identifier, à ce jour, 39 loci de susceptibilité autres que les loci HLA-DQ2 et HLA-DQ8 (**Dubois, P .C., et al .2010**) Ces loci, répartis sur l'ensemble du génome, ont été appelés CELIAC, suivis d'un numéro de 1 à 13 (**Tableau 6**).

Les loci les mieux décrits contiennent des gènes des cytokines : IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17B (CELIAC2), des gènes contrôlant les voies de régulation de la RI : CD28, Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4 (CTLA-4) et Inducible T-cell Costimulator (ICOS) (CELIAC3), ou des gènes jouant le rôle dans la perméabilité intestinale : la myosine IXB (CELIAC4). L'ensemble de ces gènes, représenteraient environ 14% de la susceptibilité génétique à la maladie (Trunka, G., et al 2011). Ceci confirme la nature polygénique de la prédisposition à la MC. Mais, seuls, les gènes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 présentent un effet majeur.

Ces loci sont impliqués aussi bien dans la MC que dans d'autres MAIs tels que le DT1 et la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**schuppan, D. et al., 2009**) et (**Voight, B ,F ,et al., 2012**) . Les différents gènes de susceptibilité à la MC sont représentés dans le **tableau 0 6**

Tableau 06. Gènes de susceptibilité à la MC (schuppan,D.*et al.*,2009)

Locus	chromosome	Gènes candidats
CELIAC 1	6p21	HLA
CELIAC 2	5q31- q33	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17B
CELIAC 3	2q33	CTLA-4, ICOS, CD28
CELIAC 4	19p13.1	Myosine IXB
CELIAC 5	15q11-q13	Guanosine triphosphatase
CELIAC 6	4q27	IL-2, IL-21
CELIAC 7	1q31	RGS1 (Regulator of G-protein Signaling 1)
CELIAC 8	2q11-q12	IL-18
CELIAC 9	3p21	Chimiokines
CELIAC 10	3q25-q26	IL-12A
CELIAC 11	3q28	LPP (Lipoma Preferred Partner)
CELIAC 12	6q25.3	TAGAP (T-cell activation RhoGTPase activating protein)
CELIAC 13	12q24	SH2B3

❖ **Gène non CMH et MC :**

Des études ont montré que les gènes de la classe 2 du CMH responsable de la MC se retrouvent chez approximativement 30 à 35% de la population, ce explique environ 40 à 50% des effets génétique au cours de la HC (**pinier M., 2010**). Le fait que certains individus seulement développent la MC laisse présumer que la prédisposition génétique en rapport avec le système CMH n'expliquerait qu'en partie le risque héréditaire et l'affection serait liée à d'autres gènes qui sont situés en dehors du CMH (**pinier M., 2010**).

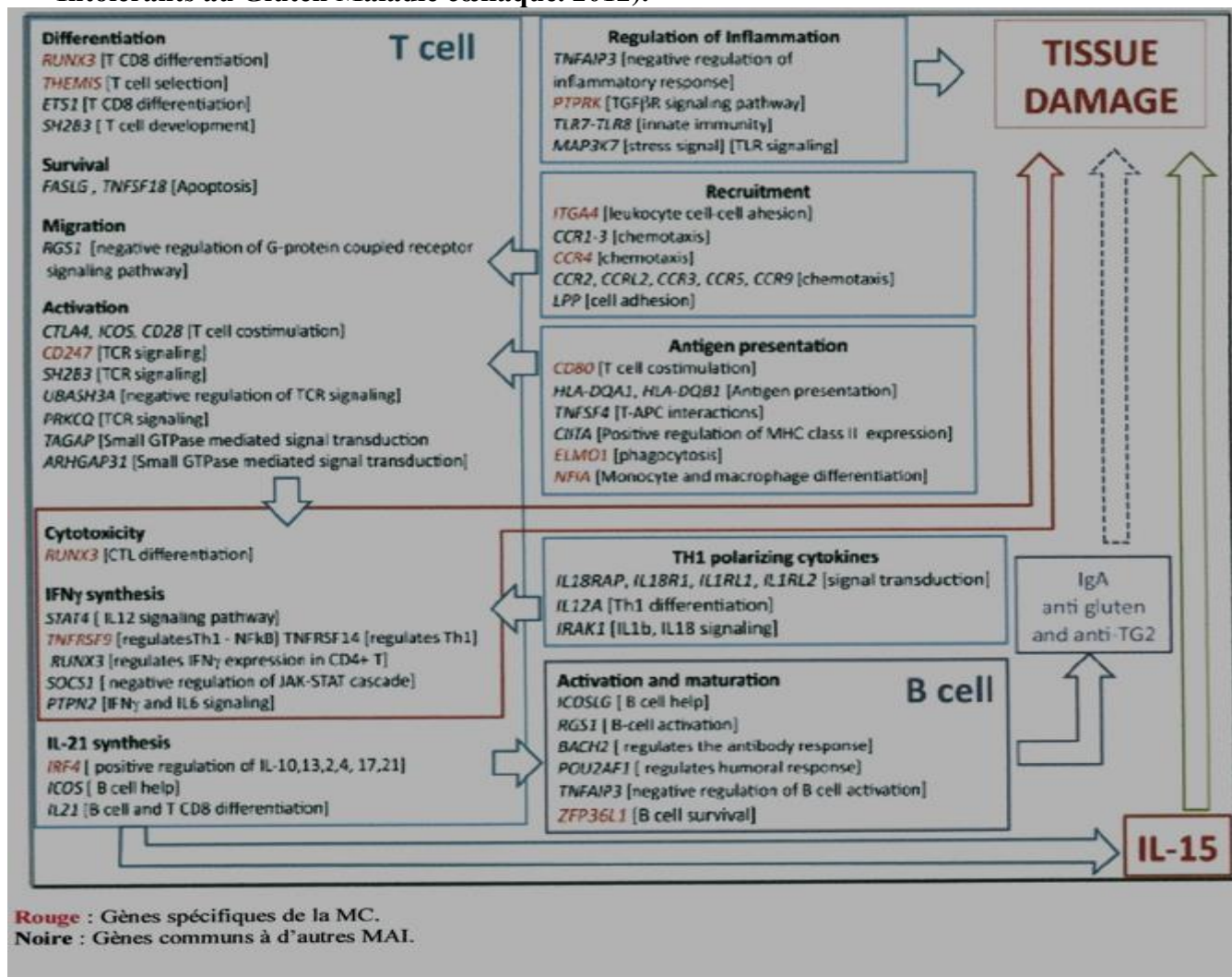
Il s'agit des gène impliqué dans la pathogénie d'autre maladie inflammatoires intestinales et des maladie auto immunes tels le gèneCTLA4 (2q33) qui est un gène régulateur négatif des réponses immunitaires (**El yahouti S., 2010**) associé aux diabète de types 1, à la maladie d'Addison et aux Thyroïdites auto-immunes (**Moodie S etceclitria P., 2001**).

D'autre gène impliqués dans les fonctions de la barrière épithéliale semblent avoir aussi un rôle dans la Pathogénèse de la MC comme : le gène MYG12 ( **membrane associated guanylatekinase** )(pinier M., 2010).

Plusieurs études ont incriminé des gènes codant pour des intégrine, des cytokines et leurs récepteurs ainsi que des protéines de signalisation impliquées dans le contrôle de la réponse immunitaire innée comme le gène IL2, gène IL21, gène CCR3, mais aussi dans la réponse immunitaire acquise tel le gène MICA(6p21), une molécule du CMH de classe 1 impliquée dans l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux ( **Elyahoutis S., 2010**).

Le gène ENSI (endo nucléase subunit 1) et le gène THEMIS (Thymocyte-expressed molecule involved in selection) (pinier M., 2012).

Tableau 07. Gène non HLA impliquée dans la MC, (AFDLAG, Association Français des Intolérants au Gluten Maladie cœliaque. 2012).



### I.6. Autres facteurs environnementaux

Différents facteurs environnementaux impliqués dans le développement de la MC. Certaines infections gastro-intestinales notamment les infections a rota virus dans l'enfance augmentent le risque de survenue de la maladie car elles altèrent la barrière intestinale et favorisent ainsi le passage des peptides immunogène.

A l'inverse l'augmentation de la durée d'allaitement maternel et l'introduction de gluten après l'âge de sept mois jouent un rôle protecteur vis à vis de la MC ( **chyderiotis ,et al.,2008**)

L'absence d'allaitement maternel, l'âge de diversification alimentaire (6mois) et l'introduction précoce de grande quantité de gluten sont plus fréquemment rencontrés dans



les antécédents des sujets malades, et a titre semblent des facteurs prépondérants de risques de sensibilisation chez les sujets génétiquement déterminées (**olives jeanpierre .2006**)

L'adénovirus de sérotypes 12 (Ad12) joue un rôle dans la pathogène de la MC. En effet il existerait une homologue de la séquence d'acides aminés entre une partie de l' $\alpha$  gliadine et une protéine Virale (E1b) produite par l'Ad12.

Cette hypothèse infectieuse a récemment été renforcée par l'apparition de MC chez des patients traités par l'interféron  $\alpha$  (**lie B.A,et al., 1999**)

## **I.7.Facteurs immunitaire**

### **I.7.1. Dégradation Immunitaire**

La défaillance du SI est la dernière pièce du puzzle le déclenchement la MC la compréhension quant à son implication et la manière dont il agit fait l'objet de nombreuses recherches afin de développer d'éventuelle thérapeutique. le rôle de **TG2** ainsi que l'implication de l'immunité innée et adaptative sont les clés de cette pathologie (**De ReV, Magris R,et al.,2017**)

### **Dérégulation des récepteurs de l'immunité innée au cours de la MC**

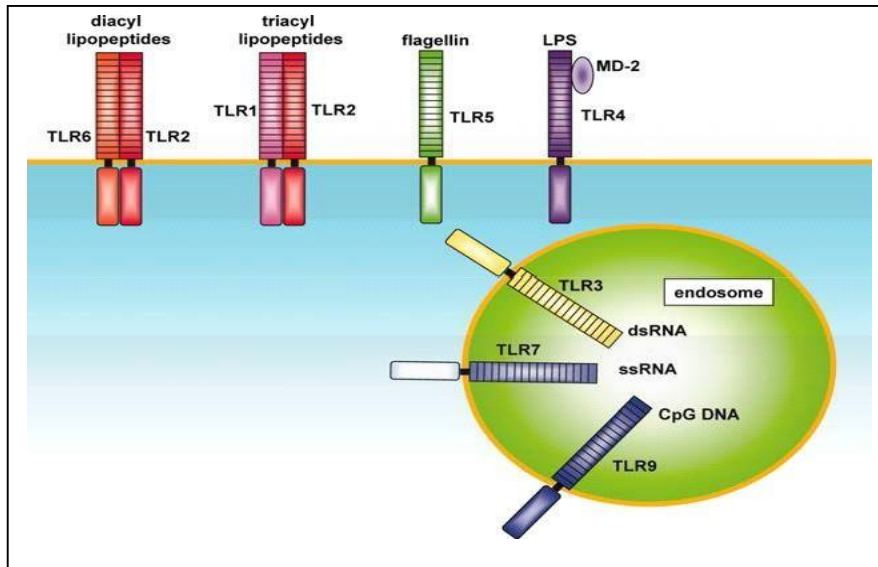
#### **✓ A-Toll Like Receptors (TLR)**

Plusieurs études ont rapporté une modification de l'expression des TLR dans la MC.

Cette modification serait due à un déséquilibre de la flore intestinale ou à une infection (**Cario,E.and D .K.Podolsky .2000**). Ainsi, une surexpression du TLR2 et TLR4 a été retrouvée au niveau des biopsies duodénales des patients en phase active de la maladie comparativement aux patients sous RSG et aux contrôles (**Westerhoim-Ormio,et al .2010**) et(**Kalliomaki ,et al.,2012**)

Le TLR4 serait impliqué dans la reconnaissance des peptides dérivés des céréales, particulièrement le p31-43 homologue avec la séquence de la protéine virale E1b (**Thomas,KE ,etal .2006**) et(**Junker,Y,et al.,2009**) D'autres études ont démontré que le TLR4 stimulé par le LPS augmente l'expression de la t-TG2 au niveau hépatique .(**Santin,I,et al., 2007**).

Ce récepteur serait donc à l'origine de l'initiation et de l'amplification de l'inflammation au cours de la MC. Sur le plan génétique, aucune étude concernant le polymorphisme des TLR n'a été réalisée sur la MC.



**Figure 09.** Les membres de la famille des TLR et leurs ligands (Takeda,K.and S . Akira.,2005)

-Les TLR 1, 2, 4, 5 et 6 sont localisés à la surface cellulaire associés à la membrane.

-Les TLR 3, 7 et 9 sont intracellulaires associés à la membrane des organites

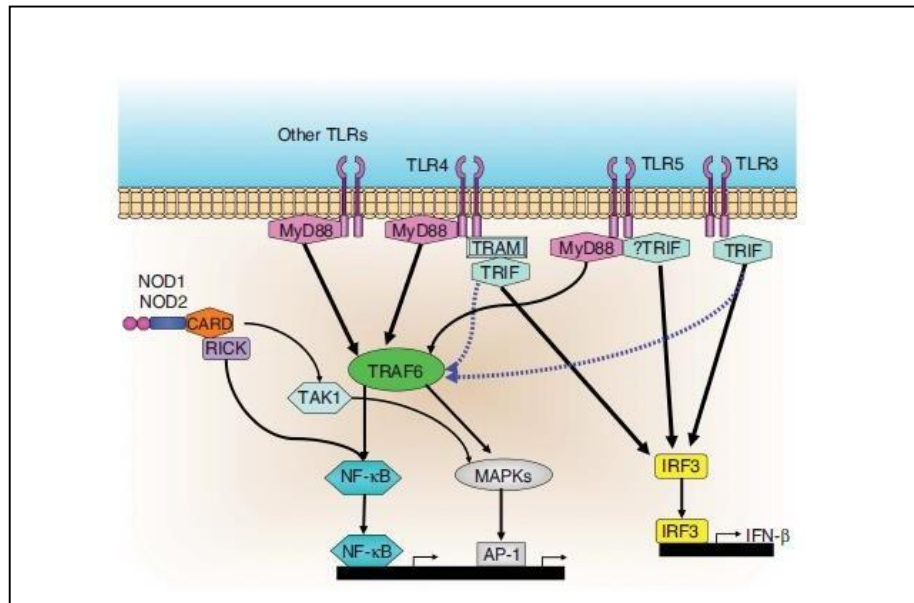
✓ **b- Les récepteurs cytosolique de la famille des NOD-Like Receptors :**

La famille des NOD-Like Receptors (NLR) est constituée de récepteurs intracellulaires caractérisés par la présence d'un domaine NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein) conservé (Ogura,Y. ,et al .2001)

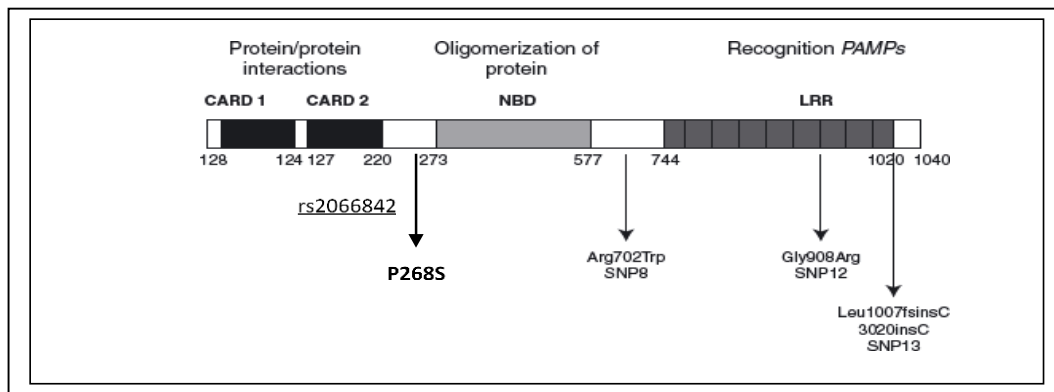
Le récepteur NOD2 est un membre de la famille des NLR. Il reconnaît le muramylpeptide (MDP) des bactéries Gram positif et négatif, l'ARN simple brin ainsi que les bactéries de la flore commensale (Sabbah,A. ,et al., 2009)

De plus, ce récepteur joue un rôle dans l'homéostasie des LIÉs et dans la régulation de l'inflammation intestinale (Fukata,M .and M.Arditi .2013)

Le récepteur NOD2 porte un domaine riche en leucine (Leucin Rich Repeat= LRR) de reconnaissance des ligands, 2 domaines Caspase Recruitment Domain (CARD) permettant une liaison aux protéines activant l'apoptose et la voie de NF-κB



**Figure 10.** Représentation schématique des voies de signalisation TLR et NOD (Fukata, M. and M. Arditì .2013)



**Figure 11.** Représentation schématique de la protéine NOD2 et les principales mutations du gène (Vermeire, S.2006)

✓ c- Récepteurs Scavenger

L'atrophie villositaire qui caractérise la MC est une conséquence de la mort exagérée des cellules épithéliales (Ciccocioppo, R., et al., 2001). Dans des conditions physiologiques, l'élimination des cellules ou des corps apoptotiques par les phagocytes empêche la nécrose secondaire et favorise les réponses tolérogènes (Silva, M. T. 2010)

L'interaction entre les phagocytes et les cellules apoptotiques est médiée par les récepteurs Scavenger (par exemple CD36, CD61, CD91), exprimés sur la membrane des macrophages (Cupi, M.L., *et al.*, 2014). Cette interaction est médiée spécifiquement par la thrombospondine-1 (TSP-1), une glycoprotéine de la matrice extracellulaire qui relie les cellules apoptotiques aux récepteurs, créant ainsi un complexe ternaire phagocytiquement actif (Silva, M.T. 2010). Lorsque l'apoptose massive dépasse la capacité de balayage disponible ou lorsque le mécanisme de piégeage est altéré, la nécrose secondaire entraîne une réponse inflammatoire dérégulée et une lésion tissulaire.

Une étude italienne, menée en 2014, a montré une accumulation importante de corps apoptotiques et une réduction de l'expression des récepteurs Scavenger et TSP-1 dans la LP des patients présentant une forme active de la maladie par rapport aux patients sous RSG et aux contrôles. De plus, l'activité phagocytaire des cellules mononuclées de la LP des patients était diminuée. (Silva, M.T. 2010)

Ces données suggèrent l'implication des récepteurs Scavenger dans l'amplification de la réaction inflammatoire au cours de la MC. (Silva, M.T. 2010)

#### **I.5.4.2. Passage des peptides du gluten à travers la muqueuse intestinale**

Physiologiquement, la muqueuse intestinale joue le rôle de barrière (système de défense mécanique) contre le passage de macromolécules non digérées, comme certaines fractions de gluten (Ie B.A., *et al.*, 1999)

Il existe deux principales voies d'entrée des peptides non digérés de la lumière vers l'épithélium intestinal : **la voie para-cellulaire** (altération de l'intégrité des jonctions serrées intercellulaires due à une régulation anormale de la "zonuline" et **la voie transcellulaire** (sur expression des récepteurs des IgA sécrétoires : **CD71** (S.Brok, Jung, A., *et al.*, 2003)

#### **I.7.2. Rôle de la transglutaminase tissulaire (t-TG2)**

La TG2 est une enzyme ubiquitaire multifonctionnelle  $Ca^{2+}$  dépendante, située dans l'endomysium de la muqueuse intestinale, et dont la sécrétion est augmentée lors des processus inflammatoires ou notamment dans la MC. Cette enzyme est capable, outre sa fonction de maintenir l'intégrité tissulaire par la formation des liaisons peptidiques "Gross linking" de déaminer le gluten en acide glutamique chargé négativement (Fesus et Piacenti M. 2002)

La TG2 est présente au niveau intracellulaire et extracellulaire, selon sa localisation, cette dernière possède une conformation fermée et une ouverte (Bruneau J, *et al.* 2018)

Au sien des cellules la présence de guanosine triphosphate (**GTP**) et l'absence de calcium confèrent a la TG2 un état inactif et une forme fermée.

Le milieu extracellulaire possède quant à lui une faible concentration en GTP et une teneur en calcium plus élevé. Cet environnement est favorable à l'activation de la **TG2** avec une conformation ouverte.

Néanmoins à l'état physiologique, du fait que le domaine extracellulaire baigne dans un environnement oxydant, la TG2 est inactive malgré sa forme ouverte, via la formation des ponts disulphides.

Des conditions extracellulaire favorable a la réduction comme par exemple un état inflammatoire, sont requises pour l'activation de la TG2. (Magris R, Cannizzaro R . 2017)

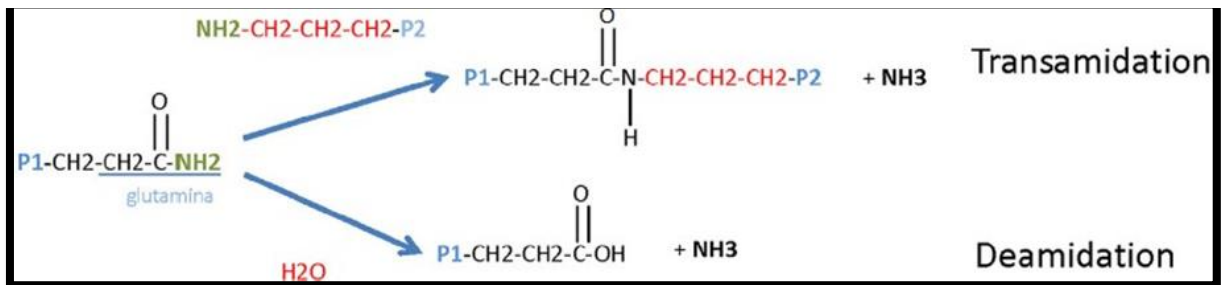


Figure 12 : Activité enzymatique de la TG2 (Magris R, Cannizzaro R. 2017)

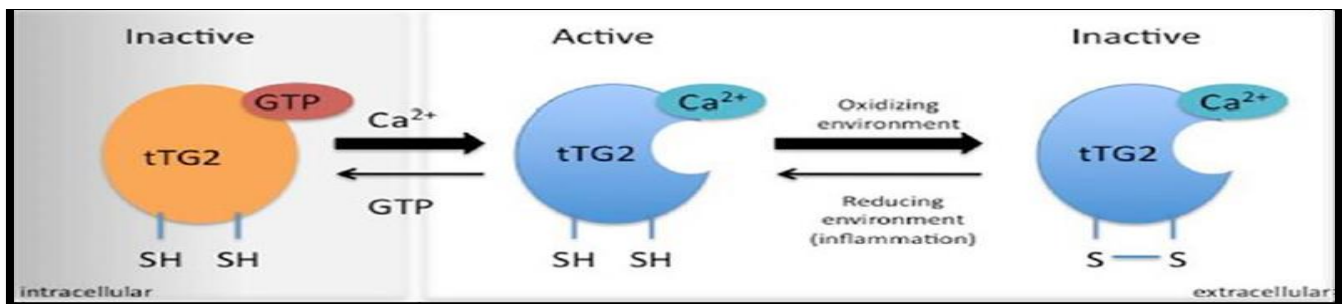


Figure 13 : Différentes formes de la transglutaminase 2 **SH** : groupement thiol des acides aminés :  $Ca^{2+}$ : calcium ionisée (kupfer SS ,Jabri B . 2012)

✓ **T** : **transglutaminase 2** : transglutaminas 2 (TG2) tissulaire

Chez les patients cœliaque la TG2 est sur exprimé au niveau de la muqueuse intestinale, la désamidation des peptides de gliadines (pour blé) provoque la conversion de la glutamine en glutamate conférant des charges négative a la gliadine ainsi désamidée ce qui va renforcer la liaison entre les molécules HLA-DQ2/DQ8 et les peptides du gluten ai niveau des CPA ((kupfer SS Jabri B. 2012) et (Magris R, Cannizzaro R . 2017)

De plus, la TG2 agit également comme un auto-Ag contribuent au processus inflammatoire et à l'altération histologique, les études des montrent que la formation des auto-Ac dirigés contre la TG2 est liée à la formation du complexe gliadine TG2 mais aussi à la confirmation de cette dernière. En effet, la réponse immunitaire se fait seulement lorsque la confirmation de la TG2 est active (**kupfer SS, Jabri B. 2012**)

En résumé, la TG2 possède deux actions au sein la MC, tout ceci étant en lien avec la prédisposition génétique et la consommation du gluten (**Magris R, Cannizzaro R . 2017**) et (**kupfer SS, Jabri B . 2012**) :

- Modifie les peptides du gluten afin de créer des Agame nanta une réponse immunitaire via le système HLA
- Agit également comme auto-Ag sous certaines conditions

Ces peptides de digestion résultant sont les instigateurs majeurs de la patho. Carieuses de haut masse molaire et l'α gliadine avec plus particulièrement le peptide immuno-dominant : le 33 mers, p57-89 et le peptide non immuno-dominant : le 13 mers ; p31-43 (**Pinière M, 14, 2010**)

**Tableau 08** .Conséquences de l'accumulation des peptides du chiragre de l'α-gliadine (Rabhi H, La physiologie a la SAIDAL Santé numéro 8 : 3<sup>eme</sup> trimestre 2010)

<b>Peptides responsable</b>	<b>Action</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Peptides P31 – 49 et p56 – 75.....</li> <li>● Peptides 33 – mer.....</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Activation stressante des entérocytes</li> <li>● Activation de clone TCD<sub>4</sub><sup>+</sup></li> <li>● Inhibition de la T-TG</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Peptides PA 2 .....</li> <li>● P31 – 43, P31 – 49, P57 – 68 et P62 – 75.....</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Activation de clone TCD<sub>8</sub><sup>+</sup></li> <li>● Induction des lésions cœliaques</li> </ul>

**I.7.3. Immunité innée**

La réponse immunitaire constituer la première ligne de SI. Elle met en jeu différents types cellulaires et acteurs moléculaire induisant normalement une réponse inflammatoire (**kupfer SS, Jabri B. 2012**) et (**Malamt G, Meresse B, et al .,2009**)

Lors du déclenchement de la MC, l'immunité innée se déclenche via l'action de cytokines pro-inflammatoire de MC, cytokines pro-inflammatoire et plus particulièrement l'IL5 ainsi que l'IFN-α. Ces dernières vont induire l'activation des dendritiques autres CPA ainsi que la différente fonction des LIE.

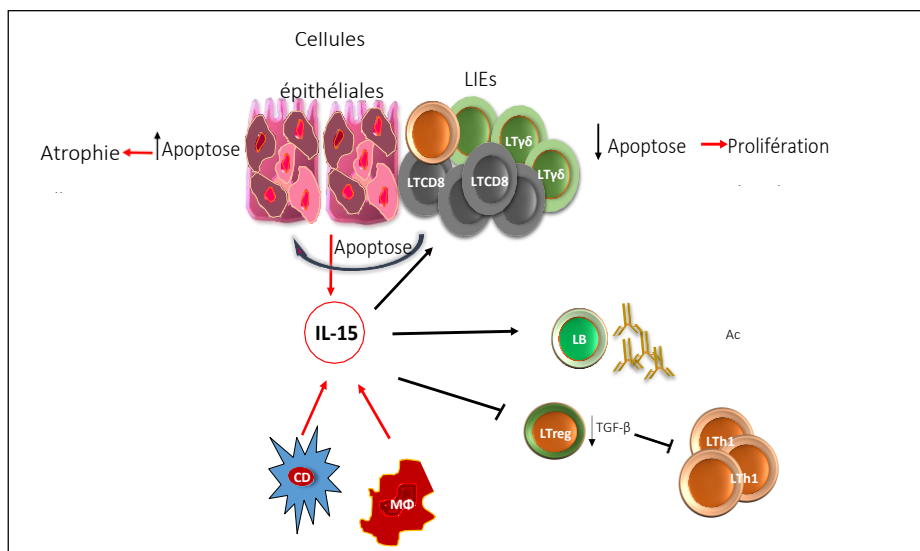
Il a été montré que l'IL15 avait un rôle majeur dans le déclenchement de la réponse immunitaire. En effet, cette dernière possède de multiples fonctions (au sein de l'immunité innée aussi adaptative) et va notamment permettre la prolifération et le recrutement des LIE de type Lytcd8<sup>+</sup> au niveau de la muqueuse intestinale, favorisant également leur action cytotoxique. De plus l'IL-15 est sur exprimée, à la cour de la MC aux niveaux des entérocytes et des autres cellules mononuclées chorion. Ce phénomène va induire sur les lys, l'expression des récepteurs aux cellules NK (comme par exemple les NKG2D, un récepteur activateur appartenant des cellules naturelle tueuses (Natural killer, NK) et par la majorité des sous population lymphocytaire cytotoxiques (lymphocytes TCD8<sup>+</sup>,  $\gamma\alpha$ , et Nkt) et le CD94/NKG2C) ou physiologiquement ils ne sont pas présents. Ces Récepteurs vont alors interagir avec les cellules épithéliales (via leur CMH de classe I retrouvé chez Toutes les cellules nucléées). (**kupfer SS, Jabri B. 2012**) et (**Malamt G , et al.,2009**)

L'augmentation de L'expression des récepteurs aux cellules NK parmi le LIE va conduire à une attaque et une destruction anormale des cellules épithéliales chez les patients cœliaque.

L'IL-15 va également limiter l'apoptose des LIE en leur conférant des signaux anti-apoptotique puissants, engendrant une accumulation de ces derniers au niveau de la muqueuse. Enfin, l'IL-15 est capable de bloquer une cytokine, le facteur de croissance tumorale B (Tumor Growth Factor, (TGF)-B) qui agit le retro control des réponses immunitaires et plus généralement sur l'auto-immunité. (**kupfer SS, Jabri B. 2012**) et (**Malamt G, et al.,2009**).

Outre la forte implication de l'IL 15 et des LIE, d'autres voies engagées dans dans l'immunité innée de la MC ont été identifiées au cours de ces dernières années (**CaioG, Volta U ,et al.,2019**)

L'ATIS (protéines inhibitrice de l' $\alpha$ -amylase et de la trypsine) aurait également un rôle avec le complexe TLR4-CD T4 qu'il activerait et agirait sur la libération de cytokines pro-inflammatoire ainsi que sur la régulation de marqueur de maturation. Enfin, toutes ces altérations au niveau de la muqueuse intestinale induiraient une surproduction de PNN ainsi que l'IL-8 que la gliadine semblait avoir un effet direct sur le recrutement des PNN via un de ces récepteurs, le récepteur de peptides de formyle (**Formyle Peptide Receptor 1, FPR 1**) (**Caio G, Volta U ,et al.,2019**)



**Figure 14** : Rôle central de l'IL-15 dans la pathogénie de la MC  
(Malamt G, *et al.*,2009).

#### I.7.4. Immunité adaptative

Au niveau intestinal, l'immunité adaptative est très présente. En effet, un large panel de cellule immunitaire, agit afin de préserver l'homéostasie immunitaire et notamment le maintien de la tolérance orale (54, 69,76) la majorité de ces cellules se situent au niveau de chorion ou les CPA vont interagir avec **LyB** et **LyTnaïfs** afin d'induire une différenciation de ces derniers pour qu'ils agissent de différentes façons et de manière beaucoup plus spécifique.

Chez les patients cœliaque, la dérégulation de l'immunité adaptative est la conséquence de la présentation du complexe HLA<sub>DQ2/DQ8</sub> gliadines désaminée, via les CPA, aux **LyTCD<sub>4</sub><sup>+</sup>** (Caio G, *et al.*2019) et (kupfer SS, Jabri B. 2012) et (Malamt G, *et al.*.,2009)

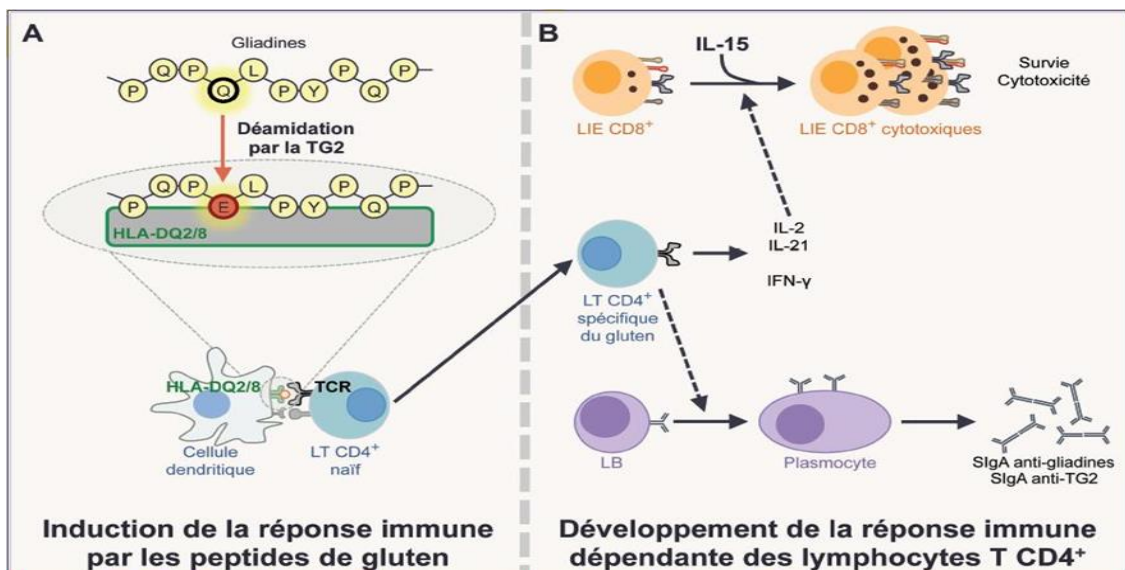
Ces **LyTCD<sub>4</sub><sup>+</sup>**naïfs deviennent alors spécifique des peptides du gluten induisant leur prolifération ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires, de métallo-protéases ainsi que de facteurs de croissance. L'hyperplasie de crypte surcuit la conséquence de la destruction notamment des villosités par les **LyTCD<sub>8</sub><sup>+</sup>** et les **LyNK** et l'incapacité des cellules souches à compenser ces pertes malgré les factures de croissance. L'une des cytokines clés de la réponse immunitaire est l'**IFN-γ** produit en excès lors de la présentation de la gliadines aux **LyTCD<sub>4</sub><sup>+</sup>**. Cette cytokine agit de différente manière. 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 **LyTCD<sub>4</sub><sup>+</sup>** et plus



particulièrement en LyT de type Helper 1(**TH1**) qui participent au maintien de la réponse immunitaire en aidant par exemple **LyB** à exercer leur commutation isotopique c'est à dire à produire des AC spécifique (**Ig A et Ig C**) de la pathologie. (**Caio G, et al.,2019**) et (**kupfer SS, Jabri B. 2012**) et (**Malamt G, et al .,2009**)

Récemment, les études génétique menées sur les **LyTCD4<sup>+</sup>** ont permis d'observer une diminution d'expression du gène **BACH2** chez les patientes cœliaques . Ces gènes est un régulateur de l'immunité. Dans le cadre de la MC, la sous-expression du facteur de transcription **BTB Domain and CNC Homolog 2, (BAC H2)** va permettre de maintenir l'inflammation via la surexpression des **LyTH1** mais aussi a travers les LyT régulateurs (**LyTreg**), qui ne sont pas effectifs sans ce gène. (**De Rev, Magris R, et al2017**)

**BACH2** intervient également dans la régulation de la maturation des **LyB**. Sa diminution impacte donc indirectement le maintien de l'homéostasie du **SI**.



**Figure15** : représentations schématique de la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque (**Clément B-J ,Lebreton C , et al .2015**)

**LIE** : lymphocytes intra-épithéliaux, **LTCD4<sup>+</sup>** : lymphocytes TCD4<sup>+</sup>,

**IL-2, IL-21** : interleukines 2 et 21, **IFN-γ** : Interferon-γ

**SIgA**: IgA sériques, transglutaminase 2: TG2 d'après

### I.7.5. Microbiote

Le microbiote intestinale faite l'objet de beaucoup d'études depuis 10 dernière années. Cela a permis d'identifier de nombreux rôles de cette flore extrêmement riche et complexe. Il fait encore l'objet de questions qui nécessitent encore des éclaircissements. Ce que l'on sait, c'est qu'il occupe une place majeure dans la maturation et la régulation du **SI**. Un déséquilibre de la flore intestinale peut être une des causes d'un certain nombre touchant l'ensemble de l'organisme.

Concernant la MC, un lien a été établi entre le microbiote et la pathologie (**Cristofori F, et al.,2018**) Cependant, beaucoup d'incertitudes demeurent quant à son réel rôle les études semblent montrer que la flore intestinale semblerait être impliquée dans la pathogènes de la maladie et/ou dans sa progression et/ou dans le développement des manifestations cliniques. Les chercheurs estiment que son implication viendrait de différente manière (**Cristofori F, Lndrio f,et al.,2018**) :

- La digestion des peptides du gluten, agissant sur la tolérance alimentaire.
- La perméabilité intestinale via la libération de zonuline et l'expression des JS
- La maturation de la muqueuse intestinale.
- La régularisation de l'activité du SI avec l'expression d'un certain nombre de facteurs pro-et anti-inflammatoire

Les patients cœliaques présentent une dysbiose (**Cristofori F, et al., 2018**) Un débat existe pour savoir si ce déséquilibre joue un rôle dans la pathogènes et/ou découle de l'inflammation liée à la MC.

Des études ont montré que la composition du microbiote pouvait être pour savoir si ce déséquilibre joue un rôle dans la pathogènes et/ou découle de l'inflammation liée à la MC.

Des études ont montré que la composition du microbiote pouvait être en liée avec le type d'alimentation chez les nouveaux nés (**allaitement exclusif versus laits infantiles**) et le génotype **HLA**) (**Cristofori F, et al.2018**)

Il a été mis en évidence que le microbiote des malades se caractérise par une élévation important des bactéries de genre Bacteriodes, E. Coli, Proteobacteria et staphylococcus et une baisse des bactéries de genre Bifidobacterium et lactobacillus.

Toute fois selon les études, les échantillons et les méthodes d'analyse, les résultats peuvent diriger. Certains aspects concernant son rôle ne sont toujours pas clairs mais il a été démontré que (**Cristofori F, et al .,2018**) :

- La microbiote intestinale participe et intervient dans l'inflammation liée au gluten.
- Un microbiote « type » de la maladie n'est pas clairement identifié mais certaines altérations microbiennes sont systématiquement révélées dans les échantillons.
- Des patients sous RSG retrouvent une flore équilibrée, D'autres non et ont une persistance des symptômes. Supposant sue RSG serait en partie responsable de cette persistance.
- L'utilisation de probiotiques sélectionné avec une efficacité prouvée entraînerait une amélioration de l'inflammation et des symptômes.

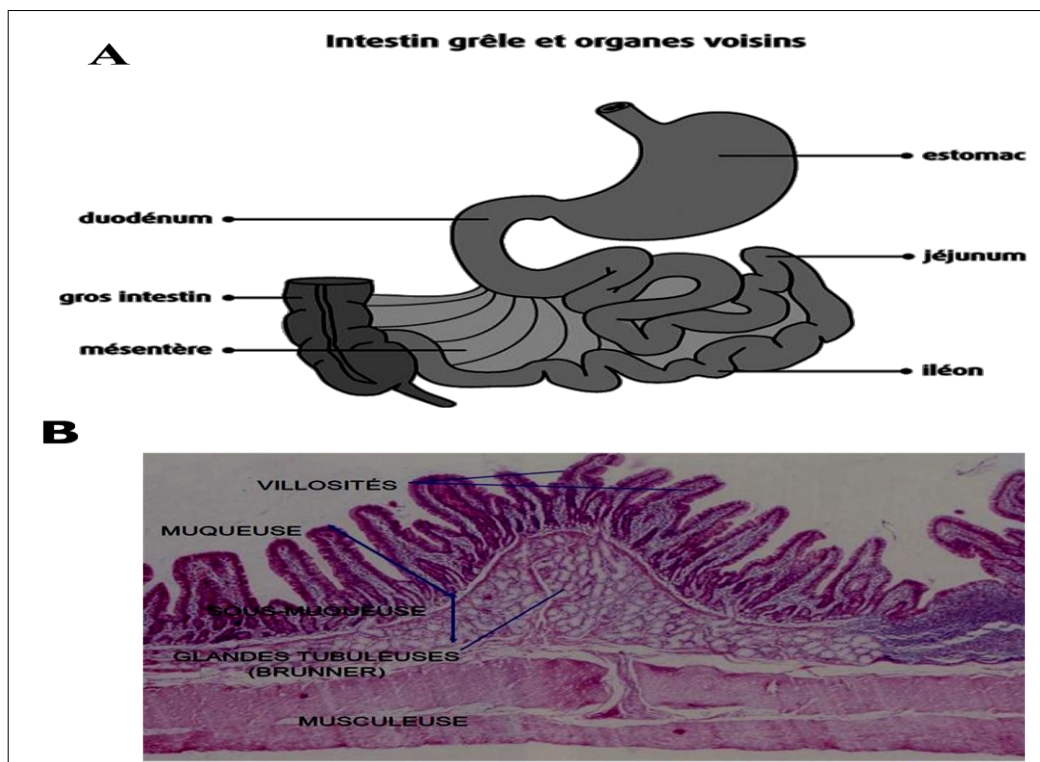
# Chapitre II

## II. Physiopathologie et mécanisme

### II.1. Lésions intestinales

Le diagnostic est confirmé par la biopsie intestinale, qui doit être réalisé avant toute mise au régime sans gluten. Les biopsies du duodénum permettent le diagnostic de certitude, même si un taux d'IgA, ATG et EMA supérieur à 10 fois la norme est presque toujours associée à une entéropathie cœliaque typique de l'intestin grêle (Volta et Villanacci. 2011).

C'est le tube digestif et plus particulièrement l'intestin grêle, dont la longueur chez l'homme est de 4 à 6 mètres, s'étend du pylore au colon et se divise en trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon (figure 16-A) (Baof, *et al.*, 2012).



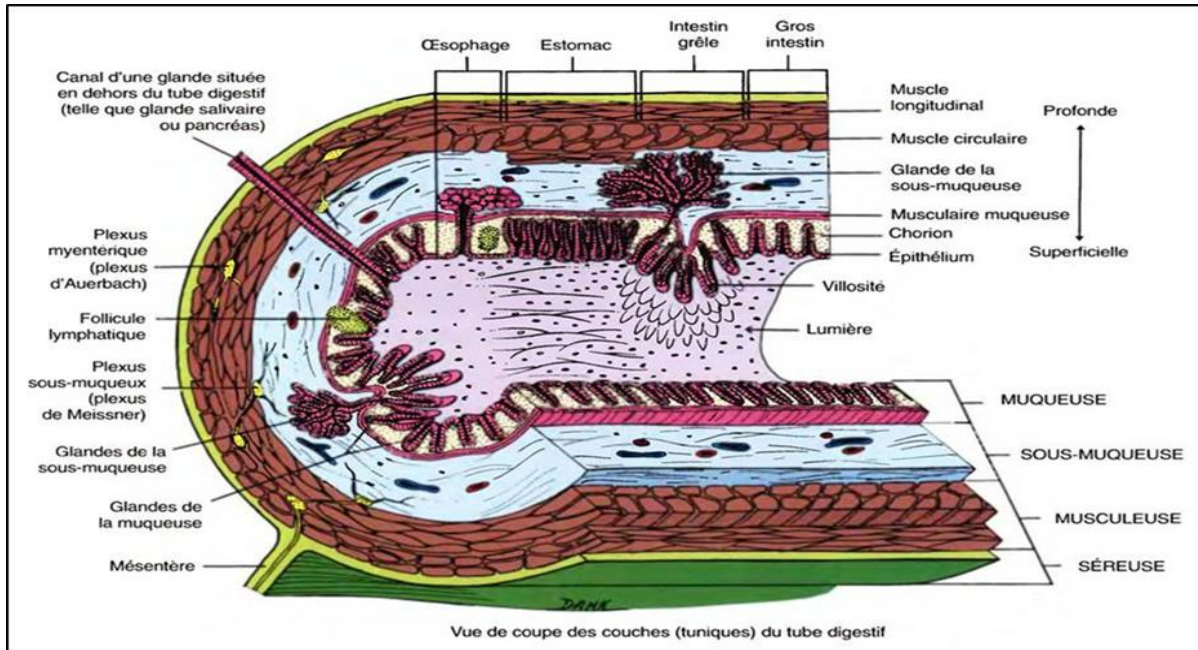
**Figure 16.** Différents de l'intestin grêle (Baofetal. 2012).

(A) Anatomie gastro-intestinale de l'homme.

(B) Structure histologique de la paroi duodénale.

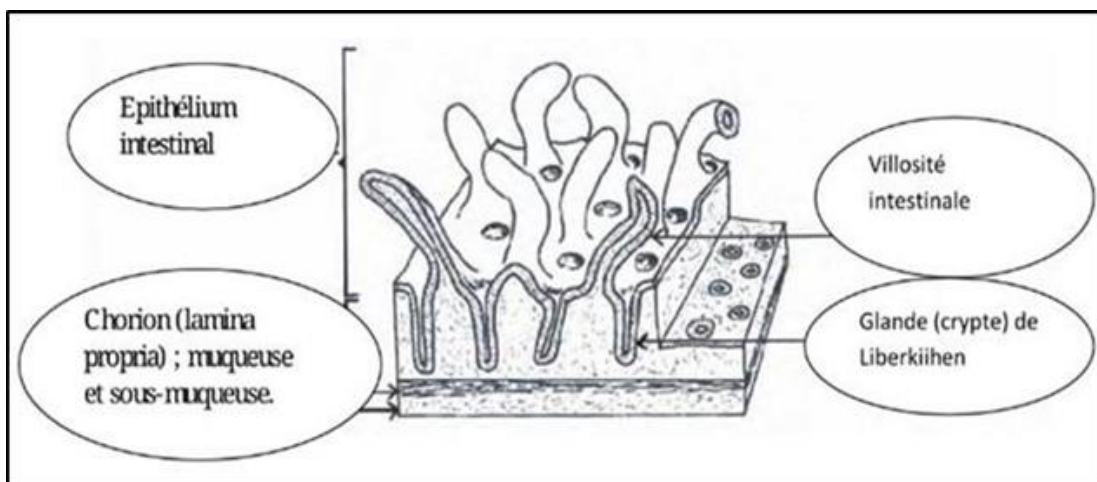
La paroi intestinale comprend différentes tuniques réparties de la lumière intestinale vers la séreuse (Figure 16 B) :

- La muqueuse : en contact direct avec l'intérieur de la lumière intestinale.
- La sous-muqueuse : contenant les glandes de Brunner.
- La musculuse : formée d'une couche circulaire interne et longitudinale externe.



**Figure 17.** Différentes couches de tubes digestifs (Baof *et al.*, 2012)

La muqueuse digestive forme la tunique la plus interne de la paroi digestive. Elle comporte un épithélium de revêtement et un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de chorion (Baof, *et al.*, 2012). Le chorion appelé aussi la mina proprio contient du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes. Il peut renfermer dans certaines localisations des glandes (figure20). Il est riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes ou bien un rôle de récupération des nutriments liée à la fonction d'absorption (Figure 17, 18) (Baof, *et al.*, 2012).

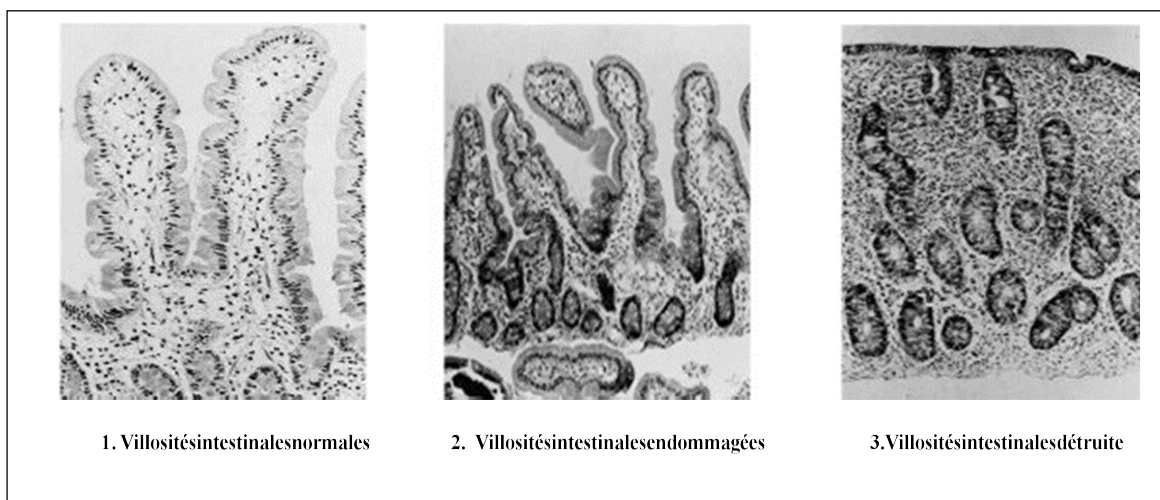


**Figure 18.** Muqueuse digestive de l'intestin grêle (Baof *et al.*, 2012)

La MC se caractérise par divers degrés d’atrophie de la muqueuse intestinale, avec hauteur réduite ou disparition totale des villosités (Figure 19) (Tableau 09). Le degré des lésions intestinales est défini sur la base de la classification de Marsh qui décrit le degré de modifications archi texturales de la muqueuse (Bruneau *et al.*, 2018).

. Les trois catégories de lésion associées à la MC sont :

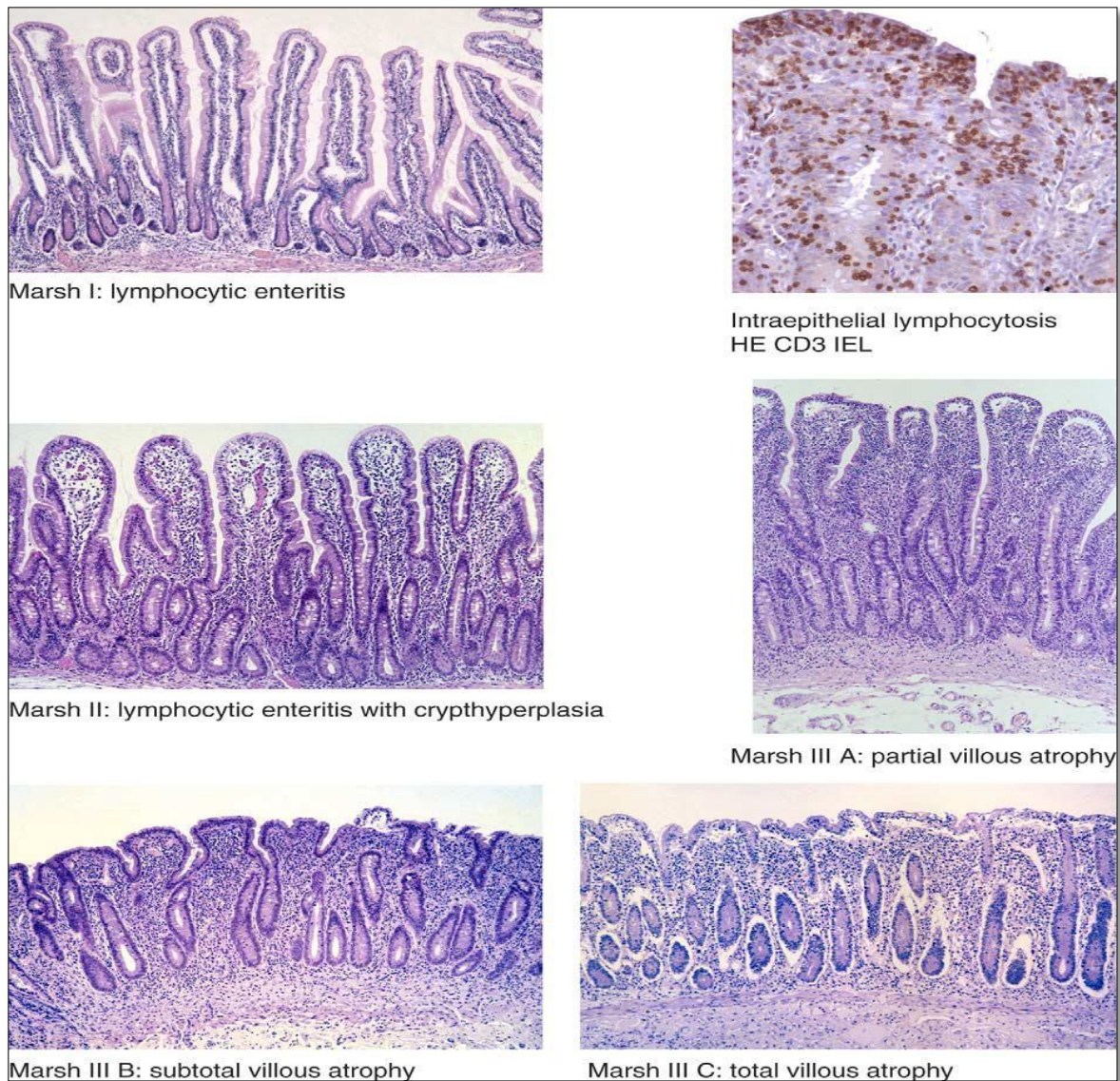
- Type 1 : infiltrant.
- Type 2 : infiltrant-hyperplasique.
- Type 3 : atrophique, il regroupe : atrophie villeuse légère (3a).



**Figure 19.** Catégories des lésions associées à la MC (Bruneau *et al.*, 2018).  
Villoseuse modérée (3b), atrophie villoseuse totale (3c)

**Tableau 09 :** Classification de Marsh (Bruneau *et al.*, 2018).

<b>0</b>	<b>Muqueuse normal.</b>
<b>I</b>	<b>Entérite lymphocytaire isolée.</b>
<b>II</b>	<b>Entérite lymphocytaire avec hyperplasie des cryptes sans atrophie villositaire</b>
<b>III A</b>	<b>Atrophie villositaire partielle.</b>
<b>III B</b>	<b>Atrophie villositaire subtotale.</b>
<b>III C</b>	<b>Atrophie villositaire totale</b>



**Figure 20.** Spectre des dommages intestinaux dans la maladie cœliaque (Green *et al.*, 2005).

Pour maintenir l'équilibre homéostatique, la muqueuse intestinale doit éliminer les pathogènes par une RI protectrice et établir une tolérance vis-à-vis des Ag alimentaires et des germes commensaux. Toute perturbation de cet équilibre conduit à des pathologies inflammatoires de l'intestin et à des MAIs . Pour assurer ces fonctions, la muqueuse intestinale est dotée d'un système immunitaire hautement organisé qui est le système lymphoïde associé à l'intestin grêle ou Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT). (Maslowski,K.M.,*etal.*,2011)

## II.2. Villosités intestinales

Les villosités intestinales sont des structures (**replis de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent**) de l'intestin grêle permettant l'amplification des processus d'absorption par augmentation de la surface intestinale et donc du nombre de cellules. Des replis de la paroi intestinale dont la tinsse permettent aux nutriments de passer facilement vers le sang. À ne pas confondre avec les microvillosités qui sont-elle des replis de la membrane plasmique des entérocytes, les cellules intestinales (figure 21).

Ce sont des organes microscopiques qui ont pour fonction de faciliter le passage dans le sang des nutriments, issus ou non de la digestion des aliments. Après son passage dans l'intestin grêle ou il subit l'absorption intestinale, le reste du bol alimentaire est rejeté vers le colon, ou il en partie déshydraté, par absorption d'eau au niveau de cet organe avant d'être finalement évacué par le rectum sous forme d'excréments. Leur atteinte dans la maladie cœliaque diminue la surface d'entérocytes et donc les phénomènes d'absorption (Scoazec *et al.*, 2005).

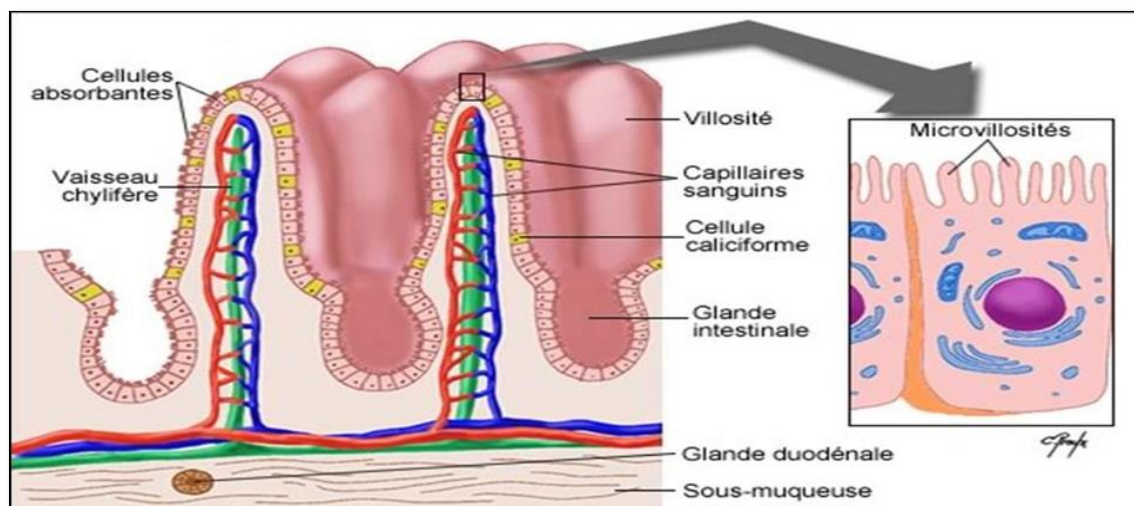


Figure 21. Structure de la muqueuse de l'intestin grêle (Scoazec , *et al.*,2005) .

## II.3. Physiopathologie de la maladie

Chez des individus génétiquement prédisposés (**HLA-DQ2/DQ8**), les résidus glutamines de la gliadine ingérée sont convertis en glutamates sous l'effet de la transglutaminase tissulaire (**étape 1**).

La gliadine modifiée est prise en charge par les cellules présentes actrices de l'antigène (porteuses des molécules **HLA-DQ2/DQ8**) et active des cellules **TCD<sub>4</sub><sup>+</sup>** spécifique du gluten (**étape 2**).



Ces cellules produisent de l'interféron g(IFNg) et de l'interleukine 21 (IL-21) et aident à générer des réponses anticorps spécifiques du gluten et de la transglutaminase (étape 3).

L'IFNg et l'IL-21 induisent une production massive d'IL-15 (étape 4).

L'IL-15 active les lymphocytes intra-épithéliaux qui tuent les cellules épithéliales (étape 5).

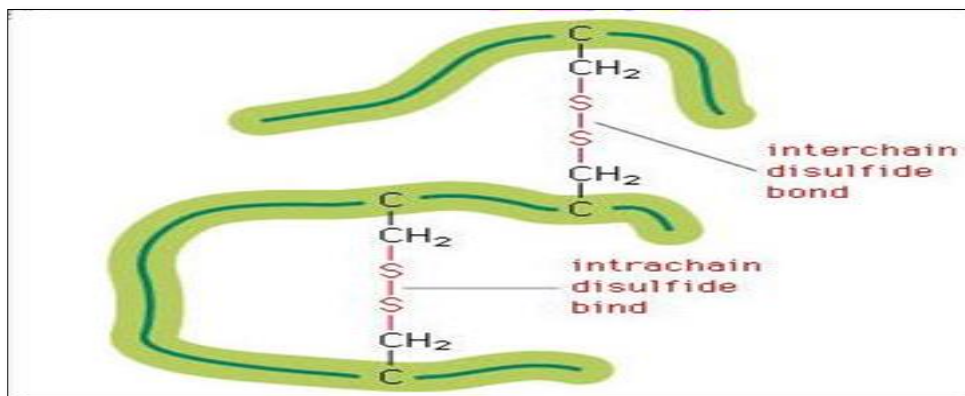
La destruction des cellules épithéliales conduit à l'atrophie des VILLI intestinaux (Godat *et al.*, 2013).

#### II.4.Mécanisme

Dans la MC, ce sont les protéines de stockage de blé, de l'orge, et de l'avoine constituent la toxicité de ces céréales. Plus précisément le groupe des prolamines dont les gliadines pour le blé, sont les protéines toxiques. Dans le blé, c'est la sous unités  $\alpha$ -gliadine qui est la plus délétère car elle présente un fragment toxique (immunogène), le 33-mer, constitué de 6 épitopes toxiques la molécule HLA DQ2 (PFPPQQ et PYPQPQ) ainsi qu'un autres épitopes également spécifique de cette hétéromère chevauchant les 33 mers. (Caio G, Volta U, *et al.*, 2019)

Ce fragment est plus particulièrement nocif que les autres car il est résistant à la protéolyse. Le nom de prolamine provient de leur forte teneur en résidus proline (30%) et glutamine (15%). Cette haute teneur en ces 2 acides aminés (AA), et plus particulièrement en proline, confère aux prolamines une résistance à la digestion par les acides gastriques, les enzymes pancréatique et celles de la bordure en brosse intestinale car elles n'ont pas d'activité prolyl-endopeptidase capable de cliver les peptides contenant des résidus prolines. (Malamt G, Meresse B, *et al.*, 2009)

De plus, ces protéines forment de nombreux ponts désulfites entre résidus cystéines au sein d'une même protéine de gliadine (intra chaîne) mais aussi avec les glutamines (inter chaînes) (Figure 22). Ainsi que des liaisons hydrogène créant des agrégats très solides difficiles d'accès aux enzymes digestives. (Gluten Chemistry and Functionality .2018)



**Figure 22.** Gluten, ponts désulfites inter-chainés et intra-chainés (Gluten **Chemistry and Functionality .2018**).

La proline, retrouvée dans ces protéines partiellement digérées, possède une structure tridimensionnelle facilitant la liaison avec les molécules **HLADQ2/DQ8**. Ceci permet d'expliquer en partie cette prédisposition génétique observée dans la MC. 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 (Malamt G, Meresse B, *et al.*,2009) et (Caio G, Volta U, *et al.*,2019) et (Gluten **Chemistry and Functionality .2018**)

#### II.4.1. Passage De La Lumière Intestinale Au Chorion

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 : (Clément B-J, Lebreton C, *et al.*,2015)

- La voie paracellulaire, implique majoritairement les (JS) entre les lesquelles passent lesions 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 digérés (**environ 90%**) via l'endocytose et le système lysosome. Ces dernières sont libérées sous forme de courts peptides et/ou d'AA au niveau du chorion.

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 une exosome (complexe **CMH-peptide-endosome**) qui sera libéré dans le chorion, soit au niveau du chorion sous l'influence du complexe CMH-peptide.

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

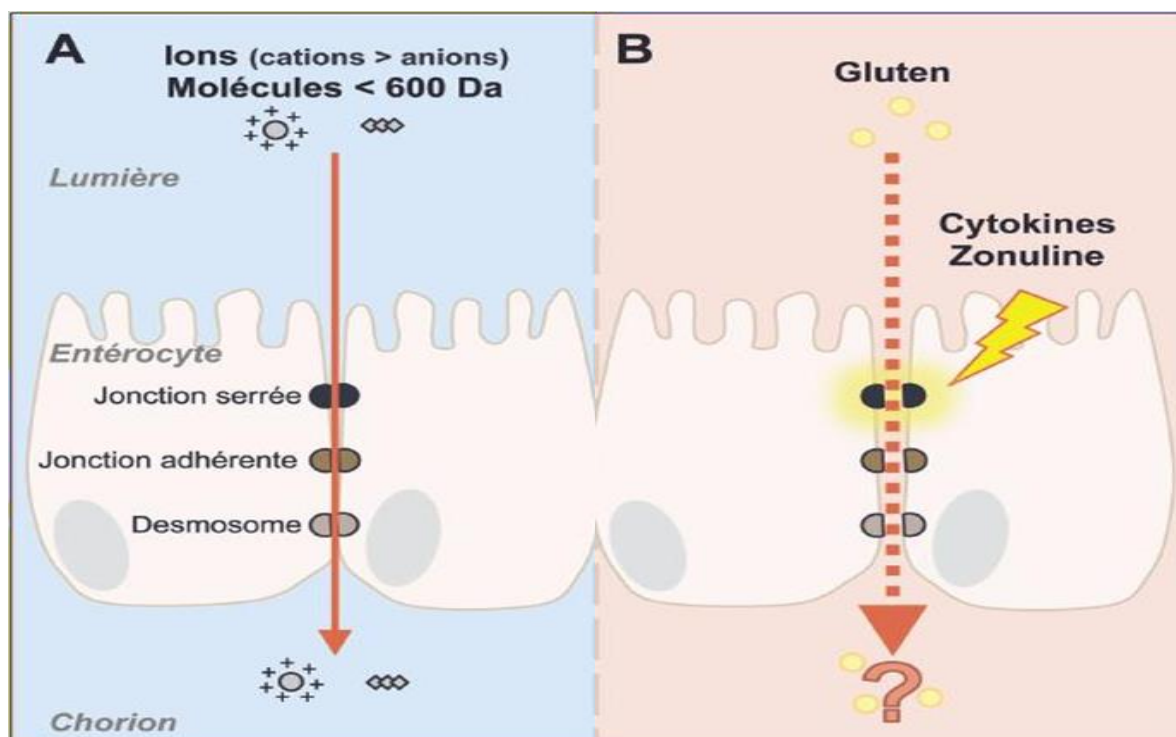
#### **II.4.2. Voie para cellulaire**

Plusieurs études quant à l'implication de cette voie ont été réalisées certaines émettent l'hypothèse qu'un défaut de perméabilité para cellulaire précéderait le déclenchement de la MC. Des études génétique ont mis en évidence des polymorphismes du gène MYO9B, codant pour une myosine-non-conventionnelle, ainsi que les gènes PARD3 et MAGI2, en lien avec les (JS) et la MC. (**Clément B-J, Lebreton C, et al.,2015**)

De plus, il a été clairement identifié qu'une altération des(JS) était responsable de ce défaut de perméabilité.

En effet, les (JS) sont so mises à divers agressions et notamment les cytokines pro-inflammatoires (**IL6, IL15, IFN- $\gamma$ , etc.**). Dans les années 2000, Fossano et ses collaborateurs ont découvert la zonuline, une protéine produite par l'épithélium d'un patient cœliaque lorsque la gliadine se trouve dans la lumière intestinale, la zonuline a pour rôle d'accroître la perméabilité para cellulaire en agissant sur les(JS). (**Clément B-J, Lebreton C, et al.,2015**).

Toutefois, l'implication de la voie para cellulaire est controversée par certains scientifiques. Ils estiment que malgré l'augmentation de la perméabilité et de l'altération des(JS), les peptides du gluten sont trop volumineux pour passer à travers cette voie para cellulaire (Figure 2 3).



**Figure 23.** Passage para cellulaire à l'état physiologique(A) et chez un patient cœliaque(B). (**Gluten Chemistry and Functionality .2018**)

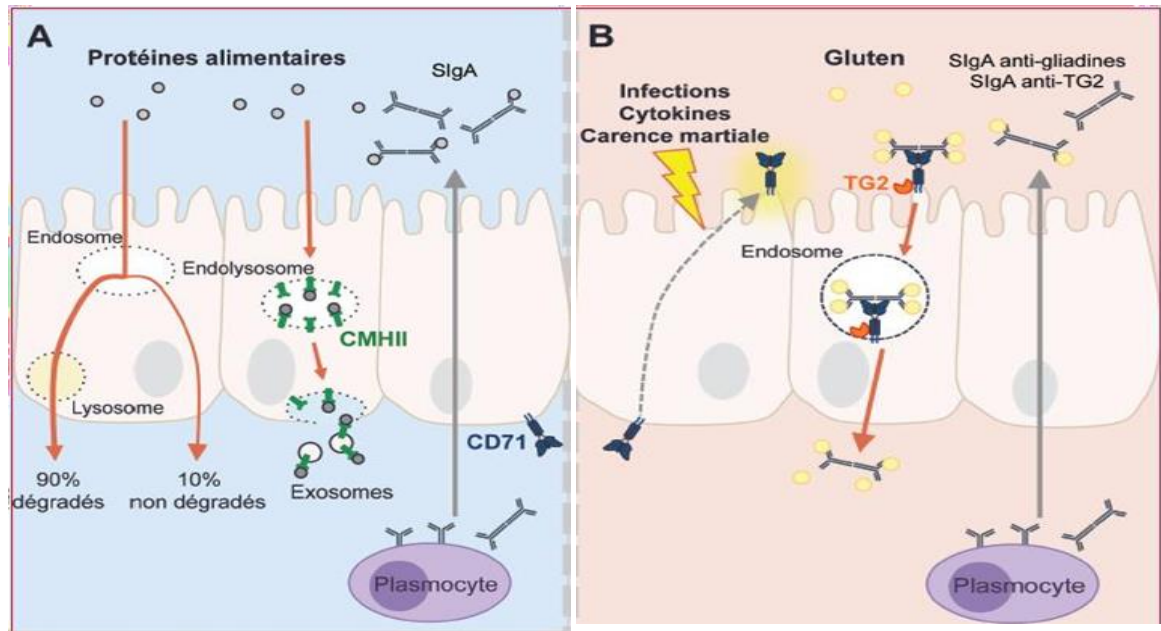
#### II.4.3. Voie trans cellulaire

Le passage de la gliadine par la voie trans cellulaire est intimement lié au récepteur cluster de différenciation(CD) 71 et aux IgA anti-gliadine. Le CD71 est un récepteur ayant plusieurs rôles que l'on peut retrouver un peu partout dans l'organisme. Il participe notamment à la fixation de la transferrine et possède une légère affinité de fixation avec les IgA. (**Figure24**). (**Gluten Chemistry and Functionality .2018**)

Physiologiquement, les CD71 se situent exclusivement au niveau des membranes baso-latérales des entérocytes et des cryptes. Lors de la MC, une surexpression de CD71 est observée au sein de l'épithélium et plus particulièrement au niveau de la membrane apicale des entérocytes (donc directement en contact avec la lumière intestinale) (74). Cette surexpression peut être provenir de plusieurs étiologies comme une carence martiale, une inflammation ou une infection. (**Clément B-J, Lebreton C, et al.,2015**)

Les IgA anti-gliadine font parties de la réponse immunitaire de MC. Habituellement ces AC sont sécrétés dans la lumière intestinale afin de se lier avec les Ag pour former un complexe immun qui sera éliminé. Ce pendant la présence de CD71 au niveau apical, ce complexe vasse fixer à ces récepteurs et favoriser l'entrée

des gliadines au niveau du chorion et d'amplifier la réponse immunitaire. On estime que la TG2 serait également impliqué dans le transport du gluten grâce au flux apico-basal (Clément B-J, Lebreton C, *et al.*,2015).



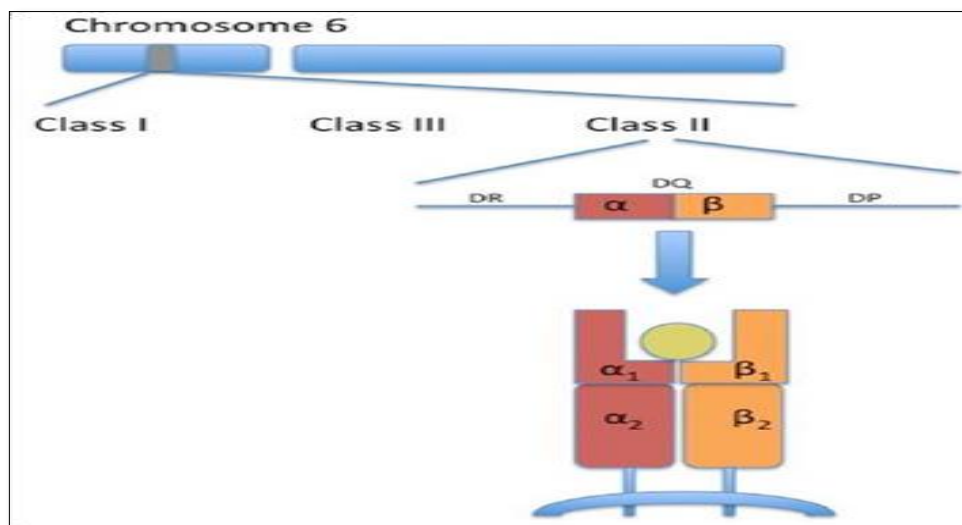
Voie trans cellulaire

**Figure 24.** Passage trans- cellulaire à l'état physiologique(A) et chez un patient cœliaque(B) (GlutenChe Mistry and Functionality .2018)

#### II.4.4. Génétiquement

##### II.4-4-1- Molécules HLA

Tout comme pour la GA et la DH, il existe une très forte prédisposition génétique pour les molécules HLA-DQ2/DQ8 chez patients atteints de MC (KupferSS, Jabir B .2012). Les molécules HLA-DQ appartenant au CMH de classe II et en codée sur le chromosome 6p 21,3 permettent de présenter les peptides du gluten. Ce sont des récepteurs du surface cellulaire situés au niveau des cellules présentatrices d'Ag (CPA) comme le montre la figure 21 ci-dessus les molécules HLADQ sont des hétéro dimères : la chaîne  $\beta$  est divisée en deux ( $\beta 1$  et  $\beta 2$ ) et est codé par le gène HLA-DQA1 (Figure 25).



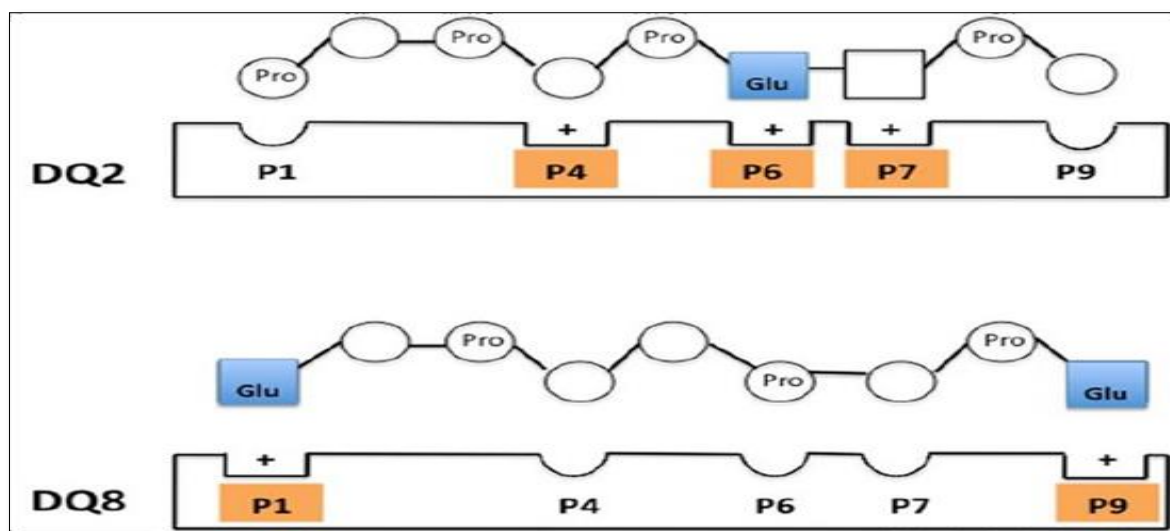
**Figure 25.** Localisation et présentation d'une molécule HLA-DQ d'après (Kupfer SS, Jabri B .2012)

#### II.4-4-2- Liaison des molécules HLA au gluten

Les molécules HLA agissent en lien avec la TG2. HLA-DQ2 et DQ8 via leurs propriétés physicochimique et leur spécificités à se lier aux peptides des amides du gluten, ont un rôle clé dans la maladie (Kupfer SS, Jabri B .2012). Il a été montré que se sont ces hétéros dimères que l'on retrouve le plus dans la maladie car ils possèdent une capacité de fixation des peptides très forte par rapport à d'autres.

Au niveau structural, les molécules HLA possèdent des charges positives capables à se lier avec des charges négatives. Concernant HLA-DQ2, comme la montre la figure(25), un résidu lysine (en position  $\beta 71$ ) est apte à lier sur différentes positions (p4, p6, et p7) des résidus chargés négativement (Kupfer SS, Jabri B .2012).

Pour HLA-DQ8, c'est un peu différent, il s'agit du polymorphisme de la position  $\beta 57$  qui confère un terrain favorable à la liaison des résidus chargés négativement et plus particulièrement en P9 (figure28). Cependant polymorphisme lui confère la propriété de lier les peptides du gluten son forcément avec une liaison positive/négative. (Kupfer SS, Jabri B 2012) (Figure 26).



**Figure 26.** Liaison des peptides du gluten avec les molécules HLA-DQ2/DQ d'après :Kupfer SS ,Jabri B .2012 )

Cette liaison au niveau des CPA constitue les premières étapes de la réponse immunitaire. En effet, les peptides liés sont présentés aux  $\text{LyTCD}_4^+$ . Il a été montré que la taille de peptide présenté a un impact sur la stimulation des  $\text{LyTCD}_4^+$ .

Plus le peptide est grand, plus la réponse immunitaire sera importante. En aucun cas la MC provient d'une altération des molécules HLA-DQ2/DQ8 mais ce sont les caractéristiques des protéines du gluten qui vont en gendres cette réponse immunitaire. (Kupfer SS, Jabri B .2012)

**Le 33 mer** est un peptide issu de la dégradation de l' $\alpha$  gliadine. Ce peptide résiste à une dégradation ultérieure par des protéases liminales et de la bordure en brosse, en raison de sa teneur élevée en P (13 des 33 résidus sont P). Ainsi, ce peptide est capable de passer intact de la lumière intestinale dans la muqueuse, chez un malade cœliaque (Qiao,S .w .,et al .,2009).

**Le 33 mer** contient six copies partiellement chevauchées de trois épitopes reconnus par les LTCD4 restreintes par les molécules HLA-DQ2 (Figure 16). Des études in vitro ont montré que le 33 mer déamidé par la tTG, est un puissant stimulateur des LTCD4 plus que tous les autres peptides du gluten, sans processing par les CPA. Il est ainsi considéré comme un super antigène (Qiao,S .w .,et al .,2009).

De plus, la liaison du 33-mer aux molécules HLA-DQ2 se fait à pH 6, plus proche du pH de la surface cellulaire, contrairement aux autres peptides qui requièrent un pH 5 pour leur liaison à DQ2.

Un blocage de la présentation peptidique serait une approche thérapeutique possible dans la MC

L'équipe de SHAN a synthétisé un peptide 33 mer recombinant (peptide 56-88) en imitant la digestion gastro-intestinale d'une  $\alpha 2$  gliadine. Ce peptide sert de modèle d'étude in vivo et in vitro de la MC. (Shan, et al .,2002)

**En résumé :** Les différentes étapes du mécanisme de physiopathologie de la maladie :

- franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine.
- Formation du complexe gliadine-trans glutaminase dans la lamina proprio : déamination de la gliadine et augmentation de son immuno génicité.
- Formation du complexe gliadine-trans glutaminase HLA II et présentation par les macrophages aux lymphocytes TCD<sub>4</sub><sup>+</sup>.
- Activation des plasmocytes à immuno globuline A de la muqueuse : formation d'anticorps anti-endomysium et sécrétion de cytokines (dont les interleukines IL8).
- Activation par les IL8 des macrophages qui synthétisent les métalloprotéines.
- Déstructuration de la matrice extracellulaire par les métallo protéine : hypertrophies des cryptes.

En 2011, un groupe de médecins et scientifiques, essentiellement européens et américains a établi une classification de tous les termes employés concernant la MC, ces définitions ont été décrites et compilée dans un article intitulé "**the oslo definitions for coeliac disease and related terms**" par Ludvigsson et al (LudvigssonJF, leffler. AD,*et al* .,2013).

### **II.5. La forme classique ou "typique"**

On définit cette forme par une entéropathie induit par l'ingestion de gluten, présentant comme principaux symptômes (Ludvigsson JF, leffler. AD,*et al.*, 2013)

- Diarrhée
- Malnutrition
- Syndrome de malabsorption



### II.6. Forme non classique ou "atypique"

Elle correspond aux patients souffrant de symptômes gastro ou extra-intestinaux (Ludvigsson JF, leffler. AD, *et al.*, 2013), Cependant, il ne présente pas de signe de malabsorption.

### II.7. La forme symptomatique

Ce terme est employé lorsque les autres médicaux et/ou scientifique décrivant des patients présentant des symptômes liés à l'intégration de gluten (Ludvigsson JF, leffler. AD, *et al.*, 2013). Néanmoins, ils ne font pas la différence entre les manifestations intestinale et extra intestinales.

### II.8. Forme asymptomatique ou silencieuse

Les individus ayant une forme asymptomatique ne souffrent d'aucuns symptômes communément associé à la MC (Ludvigsson JF, leffler. AD, *et al.*, 2013). Ils sont diagnostiqués de manière fortuite par exemple lorsque des études son réalisée sur la MC. Il est fréquent chez ces malades que leur qualité de vie soit alertée car ces derniers peuvent souffrir de divers symptômes influençant la qualité de Vie

### II.9. Forme subclinique

Le terme subclinique est utilisé pour désigner les patients de forme silencieuse ou non classique, mais aussi pour ceux présentant des signes cliniques ou biologiques en l'absence de symptôme. C'est pourquoi les spécialistes ont décidé de défini la forme sub - clinique comme une maladie se situant en dessous de seuil de détection clinique, ne présentant aucun signe ou symptôme suffisant pour établir un diagnostic dans la pratique (Ludvigsson JF, leffler. AD, *et al.*, 2013)

### II.10. Forme potentielle

Le terme "potentielle "est également employé de différentes manières par conséquent, les scientifiques ont souhaité d'écrire la forme potentielle pour les patients présentant une muqueuse intestinale normal mais ayant un risque accrue de développer une MC du fait d'une sérologie positive, des marqueurs spécifique de la maladie (Ludvigsson JF, leffler. AD, *et al.*, 2013)

### II.11. Forme Latente

Il existe des confusions entre la forme latente et potentielle. Aussi les experts sont décidés d'éviter d'employer le terme "latente". De plus, les chercheurs sont dénombrés pas moins de cinq de la MC latente ( **Ludvigsson JF, leffler. AD,et al . ,2013** ) :

- Une sérologie positive avec une muqueuse normale ou une absence d'atrophie villositaire.
- Une muqueuse normale chez les patients soumis à un RSC mais qu'ils ont eu ou auront une muqueuse intestinale non physiologique.
- Une équivalence du non diagnostic de la maladie.
- La présence d'une autre pathologie AI précédant la MC.
- Une muqueuse normale, une sérologie négative, associée à la présence d'autres anomalies comme par exemple une augmentation de la perméabilité intestinale.

### II.12. Forme réfractaire ou "de non-réponse au régime sans gluten"

Les scientifiques définissent cette forme comme la persistance ou la récurrence des symptômes de malabsorption et autres signes cliniques associés mais aussi la persistance ou la rechute d'une atrophie villositaire malgré le suivi strict d'un RSC sur une durée supérieure à un an ( **Ludvigsson JF, leffler. AD,et al . , 2013** )

- **Type I**: présence d'un phénotype normal de lymphocytes intra-épithéliaux (**LIE**)
- **Type II** : présence d'une expansion clonale d'une population de **LIE** incohérente.

### II.13. Forme auto-immune

Ce terme est employé pour décrire une sérologie d'Ac anti-TG2 ou anti-endomysium positive à deux reprises, ce qui conduira à la réalisation d'une biopsie intestinale. Dans certains cas cette biopsie n'est pas effectuée ( **Ludvigsson JF, leffler. AD,et al . , 2013** )

### II.14. Forme séronégative

Cette forme ne figure pas dans la classification d'Oslo, en effet récemment des études ont employé ce terme pour définir aucun marqueur sérologique n'est détectable mais avec une présence de signe clinique de malabsorption sévère, qui seront décrits ultérieurement et d'une atrophie de la muqueuse intestinale (**Ludvigsson JF, leffler. AD,et al . ,2013**).

**II.15. Les troubles de la maladie**

**II.15.1. Signes clinique**

La maladie peut se manifester à tout âge, dès les premières mois de la vie jusqu'à a un âge beaucoup plus avancée, il existe deux pic d'apparition de la maladie (**CosnesJ, Nion-Larmurie I. 2012**)

- Dans les deux premières années de la vie lors de l'introduction du gluten après le sevrage.
- A l'âge de 20-30 ans

C'est pourquoi il existe certaines différences symptomatiques entre les enfants et les adultes atteints de MC.

**a. Chez l'enfant**

Les principaux symptômes amenant au diagnostic sont l'association d'une : diarrhée, anorexie, cassure de la courbe de poids et de la taille, tristesse et d'une apathie.

Généralement, l'abdomen est ballonné et un pannicule adipeux "couche adipeuse isolante" servent de réserve énergétique très fin (**CosnesJ, Nion- Larmurie I. 2012**). Il arrive parfois que certain nourrisson et une déshydratation. On appelle ce phénomène la crise cœliaque (**les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant. 2013**)

Le tableau 10 ci-dessous résume l'ensemble des symptômes retrouvé chez les enfants et adolescents par la MC (**les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant. 2013**)

**Tableau 10.** Symptomatologie de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent  
(**Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant. 2013**)

<b>Aménorrhée</b>	<b>Ballonnements Abdominal</b>	<b>Douleurs Abdominales</b>	<b>Hippocratisme Digital</b>	<b>Ostéoporose</b>	<b>Ulcération Intestinales</b>
<b>Anémie Ferriprive</b>	Constipation	Douleurs Osseux	Hypoplasie De l'émail Dentaire	Petit taille	Vomissement
<b>Anorexie</b>	Diarrhée	Fractures	Hypotrophie	Retard Pubertaire	
<b>Apathie</b>	Dénutrition	Grand frondé	Invagination	Tétanie	

**b. Chez l'adulte**

Chez l'adulte, un certain nombre de signe cliniques similaire à ceux observés chez l'enfant sont retrouvés. A ces symptômes vont s'ajouter d'autres manifestations affectant divers organes et fonctions. **(Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant .2013)**

**Le tableau 11** :ci-dessous répertoire l'ensemble des symptômes décrit dans la MC. Ils sont classés selon leur fréquence (fréquent ou moins fréquent).

**Tableau 11.** Ensemble des symptômes décrivent dans la MC

Symptômes peu fréquents			Symptômes fréquents	
Fractures Spontanée	Ostéoporose	Ostéomalacie	Diarrhée	Vomissement
Aphthose buccale	glossite	L'hypoplasie de l'émail dentaire	Douleurs Abdominales	Météorisme
OEdème des Membres inférieurs	Ascite	Arthralgie	Ballonnement	Amaigrissement Malgré Hyperphagie
Arthropathie	Ménopause précoce	Aménorrhée	Asthénie	Stéatorrhée
Infertilité	Fausses chauches	Neuropathies Périphériques	<b>D'après :(Caio G, et al.,2019)</b>	
Ataxie	Épilepsie	Anxiété		
Dépression	Troubles du Comportement	Démence un		
Kératose folliculaire	Hippocratisme digital	alopécie		

**II.15.2. Signes biologique**

Sur le plan biologique, il est possible de retrouver un certain nombre de carences en oligo-éléments et/ou en vitamine, provoquant en partie les signes cliniques mentionné ci-dessous. Des tests sanguins de routines peuvent induire une suspicion de MC. **(Caio G, et al.,2019)**

➤ **Anémie**

Il est très fréquent chez les patients atteints du MC développement une anémie **(Gaio G, et al., 2019)**

Il s'agit la plupart de temps d'une anémie Ferri privé induit par une carence martiale. Cela se traduit par un réduction de fer sérique en deçà de 5µ mol /l ainsi que d'une baisse de taux de ferritine (protéines de stockage de fer) inférieur à 10µg/l. Cette carence se traduit par une anémie microcytaire conséquence d'une diminution de taux

d'hémoglobine (HB) et du volume globulaire moyen (VGM). Le tableau 12ci-dessousrésume cette atteinte hématologique.

**Tableau 12** Valeurs biologique d'une anémie microcytaire induite par une carence martiale (Verkarre V, Brousse N .2013)VGM : volume globulaire moyen

	<b>Animé microcytaire Induite par carence Martiale</b>	<b>Valeurs normales</b>
Hb (g/dl)	Homme : < 13 Femme : < 12 Enfant : < 11	Homme : 13 - 18 Femme : 12 - 16 Enfant : 11 - 14,5
(VGM) (Fl)	Adultes : < 80 Enfant : < 71	Adulte : 82 -98 Enfant : 74 - 91
Fer sérique (µmol/L)	< 5	12 - 30
Ferritine (µg/l)	< 10	Homme : 30 - 280 Femme : 20 -120

D'autres anémies peuvent se manifester mais ces dernières sont plus rares (BrownJJ, Jabri B, et al., 2018) :

- ✓ L'animé normocytaire avec un volume globulaire moyen (VGM) normal
- ✓ L'animé macrocytaire avec (VGM) élevé.
- ✓ l'animé dimorphe reflet d'un mélange d'hématies microcytaire, normocytaire et parfois macrocytaire.

Cette variabilité de taille de globules rouges est liée à la malabsorption du fer, des folates (Vitamine B9) et/ou de la vitamine B12 indispensable à la synthèse des hématies (Gaio G, et al., 2019)

➤ **Hypovitaminose D, calcium et phosphore**

La vit D est absorbée au niveau de "l'iléon" en se liant à des acides gras, chez les individus ayant une MC, il existe une atrophie villositaire empêchant la vit D d'être absorbée correctement, cette dernière intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore au niveau intestinale mais aussi au niveau intestinale mais aussi au niveau rénal de leur réabsorption. En l'absence de supplémentation et d'adoption d'un RGS, cela va

entraîner à terme une hypovitaminose D, une hypocalcémie et une hypophosphorémie créant des atteintes ostéo-articulaire et d'autres maladies AI pour lesquelles la vit D serait impliqués.

➤ **Autres**

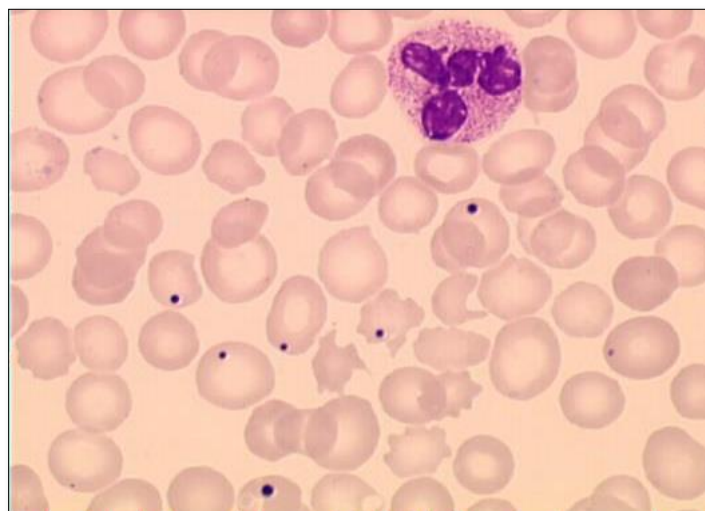
Enfin d'autres maladies anomalies biologique peuvent être retrouvées :

- ✓ augmentation des transaminases (ALAT/ASAT)
- ✓ chez un petit nombre de patients, des modifications, de la membrane et du cytoplasme, comme par exemple la présence de corps de Howell- Jolly . Ce sont des petits boules d'ADN anormalement retrouvée en périphérie des globale rouge, avec un thrombocyte (nombre de plaquette > 450 g/L) est observable.

**(Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers .2020)**

Ces deux symptômes dont révélateurs d'un mauvais fonctionnement de la rate connue sous le nom d'hypersplénisme.

Cette atteinte splénique est une porte ouverte aux infections bactérienne (pneumocoque, méningocoques) mais également aux AI et complication associées à la MC. (Gaio G, *et al.*, 2019)



**Figure 27 : Frotti sanguin d'un patient présentant des corps d'howell Jolly (Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers .2020)**

Le syndrome de malabsorption implique d'autres carences :

- ✓ des vitamines liposoluble (A, D, E, K) concernant la vitamine K, cela peut engendrer un déficit en fracture vitaminiques K dépendant (II, VII, IX, X) se traduisent par un allongement du temps de saignement :
- ✓ une hypoalbuminémie provoquant notamment des œdèmes
- ✓ une hypomagnésémie
- ✓ un déficit en Zinc

**Tableau13.** Résumé des modifications biologiques retrouvées dans la maladie MC Gaio G, et al. 2019)

	Troubles biologiques
<b>Atteintes hématologique</b>	Carence martiale → anémie ferriprive Carence en folates → anémie microcytaire Carence en vitamines B12 → normocytaire, macrocytaire, dimorphe  - Thrombocytose → Hyposphénisme - Présence de corps d'Howell-Jolly
<b>Atteintes ostéo-Articulaire</b>	- Hypovitaminose D - Diminution 25 – OH – Vit D - Hypocalcémie, hypophosphorémie.
<b>Autres</b>	- Elévation des transaminases - Carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K) - Déficit en facteur vitamine K dépendant (II, VII, IX, X) - Déficit en Zinc, hypomagnésimie

**II.15.3. Signes histologiques**

Les atteintes histologiques furent la première manifestation décrite, en association avec les symptômes cliniques, elles permettent le diagnostic de la MC.

On distingue autres types d'anomalies (Verkarre V, Brousse N .2013) :

- une atrophie villositaire
- Une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE)
- Une hyperplasie des cryptes
- Une augmentation de la densité cellulaire du chorion

➤ **Atrophie villositaire et hyperplasie des cryptes**

L'épithélium intestinale, est un épithélium glandulaire composé de villosités et de cryptes (ou glandes) de lieberkühn (**Vekarre V, Brousse N .2013**)

Au niveau de cet épithélium, se trouvent essentiellement des entérocytes et des cellules calciformes participent à l'absorption des nutriments et autres substances. Une hauteur villositaire physiologique doit avoir un rapport villosités/cryptes de deux à trois.

L'atrophie des villosités est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec une augmentation de nombre de mitoses dans le but de garder une certaine épaisseur de l'épithélium (**Vekarre V, Broussen, 2013**).

Elle peut s'étendre très largement avec une atteinte variable au niveau de l'intestin grêle.

Généralement, elle est présente et marquée au niveau du duodénum, ceci explique les difficultés d'absorption mais il n'ya pas de corrélation entre la sévérité des symptômes et l'atteinte villositaire (**Vekarre V, Broussen. 2013**).

➤ **Augmentation des lymphocytes intra épithéliaux**

Les LIE sont représentées par des LyT mémoires capables d'agir rapidement en cas d'une atteinte de l'organisme. Ils sont composés essentiellement de LyT CD8+ ayant un récepteur aux Ag (ou T cell Receptor, TCR) de type  $\alpha \beta$ . On retour également quelque LyT et des cellules NK. En situation physiologique, on dénombre un maximum de 30 « LIE » pour 100 cellules épithéliales (**Vekarre V, Broussen.2013**).

Dans le cadre la MC, ce chiffre attient 40 à 150 LIE pour 100 cellules. Cette augmentation est l'un des premiers signes histologique observable dans la MC, avant même la moindre lésion épithiales (**Vekarre V, Broussen. 2013**).

➤ **Augmentation de la densité cellulaire du chorion**

Le chorion (ou lamina propria) fait partie de la muqueuse intestinal, il est séparé de l'épithélium par la membrane basale. Il correspond à du tissu conjonctif lâche.

Lors de la MC, une augmentation de sa densité cellulaire est observée. Différents types cellulaire sont retrouvés (**Vekarre V, Broussen, 2013**).

Majoritairement, ce sont des plasmocytes qu'on retrouvera essentiellement à la partie supérieure de la muqueuse. Son également retrouvés des LyT, des PNE et des PNN. Cette augmentation est en lien avec l'atteinte de l'épithélium avec des entérocytes cubiques, dé différences et Tassés les uns contre les autres.



### II.15.4. Association a d'autre maladie

Les maladies associées à une MC qu'n'est pas diagnostiquée ou traitée peuvent se développer et sont parfois mortelles (**Catassi et Fasano. 2008**).

La MC peut être associée à d'autres maladies extra-digestive telles que les maladies auto-immunes spécifique d'orange (diabète insulino-dépendant de type I, thyroïdite auto-immune, cirrhose biliaire primitive) ou maladie auto-immunes systémique (lupus systémique, maladie de Gougeront – Soj ogres) (**Chyderiotis G, Claude E, et al. , 2008**).

D'autre pathologie comme l'intolérance aux protéines de lait de vache ou le syndrome de l'intestin irritable peuvent mimer les symptômes de la MC (**Manno M. 2005**).

**Tableau 14.** Récapitulatif des maladies associées la maladie coéliqua (**Manno M. 2005**).

Maladie auto-immunes		Maladie idiopathique	Maladie chromosomique
Diabète de type 1	Anémie hémolytique auto-immune	Cardiomyopathie dilatée	Syndrome de down
Thyroïdite d'Hashimoto	Carence en IgA	Epilepsie avec ou sans calcification	Syndrome de Williams
Maladie graves	Gastrite atrophique auto-immune	Ataxies cérébelleuse	Syndrome de Williams
Hépatite auto-immune	Syndrome de Sjogren	Neuropathie périphérique	<b>(D'après : (Caio G, et al. , 2019)</b>
Cirrhose biliaire primitive	Sclérodémie	Crises myocloniques multiples	
Dermatite herpétiforme	Lupus érythémateux systémique	Sclérose en plaques	
Vitiligo	Poly myosite	Atrophie cérébrale	
Maladie d'Addison	Polyarthrite rhumatoïde	Maladie intestinales inflammatoires chronique	
Alopécie	Myasthénie grave	Sarcoïdose	
Psoriasis	Maladie de Berger	Atopie/allergies	

### II.16.Evolution spontanée et complication

Au cours de la MC non-traitée, de nombreuses complication, de gravité variable apparaitre et dont certaines sont réversibles. Les complications, sont souvent révélatrices de forme silencieuse, leur réapparition témoigne d'une mauvaise complaisance au traitement.

### II.16.1. Malabsorption

La malabsorption est la première complication de la MC symptomatique non-traitée. Elle entraîne d'importantes carences telles que le déficit en calcium et en vitamine D engendrant une ostéopénie et le déficit en fer causant l'anémie.

### II.16.2. Pathologie malignes

Les pathologies malignes sont plus fréquentes chez les patients ayant une MC à long terme non-traitée, l'adénome de l'intestin grêle, les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx à cellules squameuses et les lymphomes non-hodgkiniens se déclenchent plus fréquemment chez les patients jeunes et ou le diagnostic de la maladie est posé après 50 ans (**Martinelli P, Troncone R, et al., 2000**).

Les lymphomes apparaissent souvent entre 50 et 70 ans et peuvent être révélés par des perforations, des hémorragies, des occlusions, et une dégradation de l'état digestif, une hyper-éosinophilie, un prurit, un hippocratisme digital, une rachis, et une fièvre inexplicée doivent faire évoquer le diagnostic du lymphome (**Berrah M, Benhassine F, et Chaoui N. 2000**).

Le lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie (**Entéropathie associated T-cell lymphoma, ETAL**) présente la complication la plus grave de la MC (**Caio G, et al. 2019**) et (**Bruneau J, Cheminant N, et al., 2018**)

L'ETAL se caractérise au niveau histologique par une infiltration pan-pariétale diffuse (jéjunum, iléon, ou autres sites extra digestifs), de cellules de grandes tailles de différentes formes, il est important de faire des analyses (histologique et phénotypique). Les études phénotypiques évoquent une différence chez ces grandes cellules tumorales. (**Gaio G, et al., 2019**)

En effet elles expriment le plus souvent CD3, CD 103, et CD 30 (faisant référence aux LIE) avec une activité cytotoxique activée. Anéocarcinome de l'intestin grêle. (**Bruneau J, Cheminant N, et al., 2018**)

### II.16.3. Ostéoporose

L'intestin a un rôle très important dans la minéralisation du squelette, MC entraîne régulièrement des carences en vit D. à long terme la MC non prise en charge entraîne des troubles osseux jusqu'à la possible apparition d'ostéoporose (**Caio G, et al, 2019**).

La prévalence de la MC est également plus élevée chez les malades ostéoporotiques. Différent étiologie ont été référencées chez les patients cœliaque atteints d'ostéoporose **(Caio G, et al., 2019)**

- Une malabsorption du calcium, du vit D, des nutriments, de l'albumine etc.
- Un apport insuffisant de calcium dans l'alimentation à cause d'une intolérance au lactose souvent associées à la MC.
- Une hyperparathyroïdies secondaire liée au manque de calcium favorisant la résorption osseuse.
- Une inflammation système entraînant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires favorisant la synthèse des ostéoclastes.
- Un hypogonadisme, en lien avec un déséquilibre hormonal et une malnutrition, entraînant des troubles hormonaux (ménopause précoce résistance aux androgènes, hyperprolactinémie, etc.) pouvant induire une ostéoporose.

#### **II.16.4. Fertilité :**

Les données cliniques et épidémiologiques actuelle montrent que les femmes atteintes de MC n'étant pas diagnostiquées présentent une augmentation significative d'un retard de puberté, d'une ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire. **(Casella G, Orfanotti G, et al ., 2016).**

Plus de 50% des femmes cœliaques ne suivant pas un RGS déclarent avoir vécu une fausse couche ou une issue défavorable de grossesse. Consommer un régime « normal » contenant du gluten induit chez ces patientes, une augmentation du risque de fausse couche (environ 15% contre 6%) ainsi qu'une diminution de la fertilité « 1.9 naissance contre 2.5 habituellement » et poids à la naissance en dessous de la moyenne **(Casella G, Orfanotti G, et al ., 2016).**

Ces phénomènes s'amenuisent lors de l'instauration et le suivi d'un RSG strict sur long terme. Des études ont montré que lors d'une grosses une amélioration partielle de la MC pouvait être observée. A contrario, la MC impliquera une carence en folates, vitamines B12, ainsi que d'autres carences notionnelles, arcure lors d'une grossesse **(Casella G, Orfanotti G, et al ., 2016)et(Cosnes J ,Nion- Lamurier I .2013)**

**II.16.5. MAI (maladie auto-immune) :**

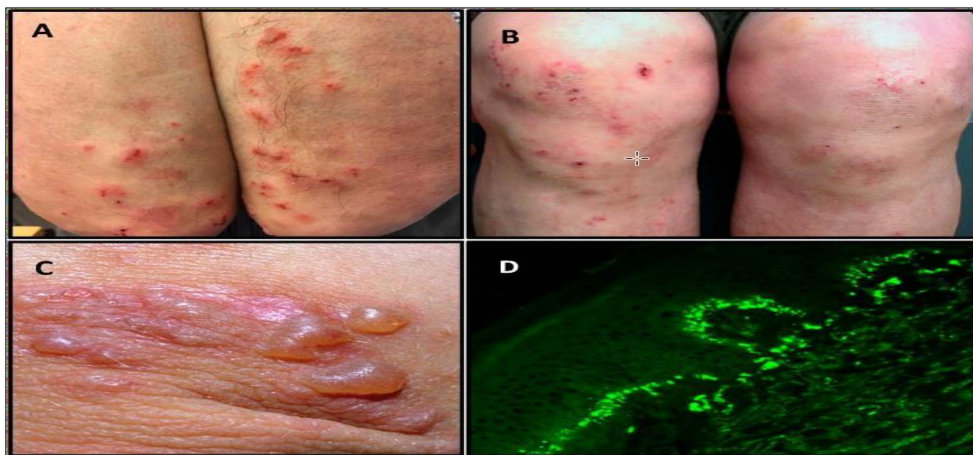
- Diabète de type 1 (DT1)
- Thyroïdite d'Hashimoto
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Troubles neurologiques : épilepsie, troubles de l'humeur.
- Troubles cardiovasculaire.

**II.16.6. Dermatite herpétiforme**

La dermatite herpétiforme est liée des auto-ACTGA épidermique, molécule de la même famille que la transglutaminase tissulaire sa physiopathologie est complexe. Faisant intervenir un terrain génétique particulier (HLA-DQ2 ou DQ8) le gluten et une réaction immunologique initiale dans le paroi du tube digestif puis secondaire dans la peau (**Cristofori F, Indrio F, et al.,2018**).

Elle se manifeste par des démangeaisons sont de cloques, elle est caractérisée par des poussés de vésicules ou de petites bulles intensément prurigineuses, souvent groupées en bouquets, les rongeurs rencontrent le plus souvent les coudes et les genoux de manière symétrique (**Cristofori F, Indrio F, et al.,2018**).

Bien que les patients souffrant de dermatite herpétiforme ne présentent pas des signes cliniques digestif, leurs BDJ comportent des caractéristique histologique de la MC, le diagnostic de dermatite herpétiforme est posé sur la biopsie de la peau, elle se traite avec un RSG et des antihistaminiques (**Cristofori F, Indrio F, et al.,2018**).



**Figure 28 .Dermatite herpétiforme). (Reunala T,Salmi TT,et al .,2018 )**

Illustrations de vésicules et de papules sur les coudes (A) et sur les genoux (B). Des cloques récentes sur un coude (C). Dépôt granuleux d'IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique, détecté par immunofluorescence directe(D)

#### **II.16.7. MC réfractaire :**

L'apparition de sprue réfractaire c'est-à-dire la persistance d'atrophie villositaire après un RSG d'une durée de six mois est de mauvaise pronostic. Elle est due à une anomalie phénotypique et moléculaire évoluant versus lymphome invasif dans 30% des cas et vers un d'Éos dans 50% des cas.

Il s'agit d'une atrophie totale ou subtotale accompagnée d'une augmentation des LIE exprimant des CD3 au lieu des CD8.

Avec une corticothérapie associée ou non à une nutrition parentéral les signes clinique peuvent s'améliorer mais non les caractères histologiques.

#### **II.16.8. Autres complications rares :**

Les cancers de l'oropharynx, de l'œsophage, de l'intestin grêle du sein et du testicule surviennent plus fréquemment au cours de la maladie. Aussi des adénopathies mésentériques et rétro-péritonéal peuvent être rencontrées.

Les ulcérations du duodéno-jéjuno- iléales sont rares. Elles peuvent être segmentaires ou étendues et évoluer vers la sténose ou la sténose ou la perforation.

L'atrophie splénique (syndrome de rate chétive) s'accompagne d'hypersplénisme évolué parallèlement avec la taille de rate et peut s'améliorer par le RSG (**Bruneau J, Cheminant N, et al.,2018**) et (**Cosnes J, Nion- Lamurier I .2013**)

# Chapitre III

**III. Diagnostic de la maladie**

Le diagnostic de la MC se base sur la présence caractéristique clinique, d'une sérologie positive des Ac spécifique de la MC, d'atteintes histologique via la réalisation de biopsies de l'intestin grêle ainsi qu'une amélioration de la pathologie lors de l'instauration d'un RSG (Shibli S, spolinger J, et al .2012)(celiac disease, french 2016) .

**III. 1. Clinique**

L'apparition des premiers symptômes cliniques et/ou biologique constituer les premières 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- estimé qu'auparavant cependant elle reste difficile à diagnostiquer. L'anamnèse ainsi que les examens cliniques doivent être réalisés de façon minutieuse afin de ne pas passer à côté (celiac disease, french 2016)

**III. 2. Sérologique**

L'utilisation massive des tests sérologique depuis le début du siècle a entraîné, une augmentation significative des diagnostics de MC, cela permet l'identification de sujet, suspects et par la suite de confirmer le diagnostic via une évaluation histologique. Plusieurs marqueurs sérologique sont utilisés afin de réaliser les dépistages ils ont plus ou moins une sensibilité et/ou une spécificité élevée on les classes en deux groupes (celiac disease, french. 2016) :

- Des auto-Ac dirigés contre des auto-Ag : Ac anti-endomysium et Ac anti-TG2.
- Les Ac dirigés contre l'agent Toxique Ac anti-gliadine et Ac Anti gliadine désaminés.
- Ces Ac sont des Ig A ou des IgG . Dans la pratique, les IgG seront dosés essentiellement lorsque les patients potentiellement coeliaques souffrent d'une déficience en Ig A. Le Tableau 14 ci-dessous résume l'ensemble des marqueurs sérologiques utilisés dans le diagnostic de la M.C.

**Tableau 15.** Performance des marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque ( **Baslid M, Lee J. 2016** )

Marqueurs	sensibilité (%)	Spécificité (%)	Commentaire
Ac anti-t-TG2	Ig A : 98 Ig G : 70	Ig A : 98 Ig G : 95	Test de référence
Ac anti-endomysium	Ig A : 95 Ig G : 80	Ig A : 99 Ig G : 97	Opérateur dépendant nécessite l'immunofluorescence
Ac anti- Gliadine désamidée	Ig A : 88 Ig G : 80	Ig A : 90 Ig G : 98	Comparable à TG2
Ac anti- gliadine	Ig A : 85 Ig G : 80	Ig A : 90 Ig G : 98	N'est plus recommandé

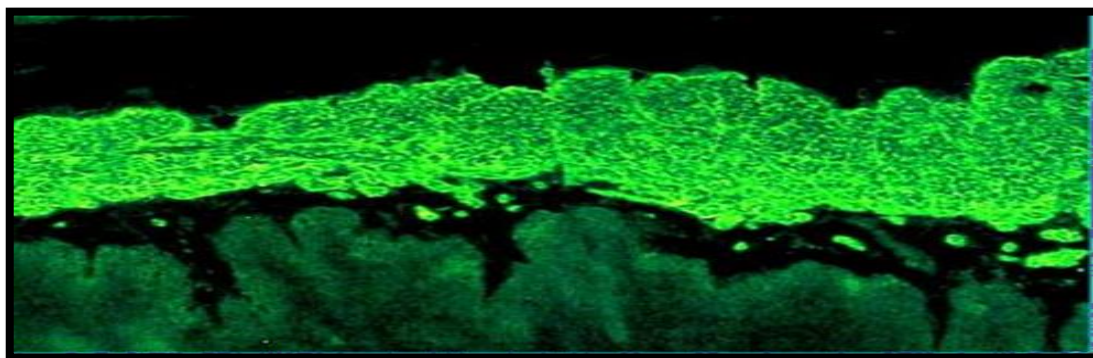
### III. 2. 1. IgA anti-endomysium

L'endomysium correspond au tissu conjonctif autour du muscle lisse. Les IgA-endomysium se liant à l'endomysium va produire un aspect très typique visible via l'immunofluorescence indirecte. (**Lutteril L, Liège C. 2020**)

Il est nécessaire de quantifier les valeurs obtenues car même un faible titre d'Ig est spécifique de la MC. Les IgA sériques vont cibler à l'intérieur de l'endomysium la TG2

Ce test figure comme une analyse très sensible et spécifique, néanmoins il est très onéreux car le substrat utilisé provient d'un tissu d'œsophage du singe ou du cordon ombilical humain.

L'évaluation de l'immunofluorescence peut engendrer également des variabilités d'interprétation, nécessitant des opérateurs expérimentées afin d'obtenir des résultats précis.



**Figure 29.** Détection d'Ig A anti-endomysium au niveau d'un tissu œsophagien d'un singe par immunofluorescence en directe (**Lutteril L, Liège C. 2020** )



**III. 2. 2. IgA anti-TG2**

En 1997, on a découvert que la cible des AC ant-endomysium était la TG2. Depuis, la TG 2 humaine a été commercialisé très largement permettant la réalisation de tests immuno enzymatique de type ELISA (**Lutteril L,Liége C.2020**) et (**Celiac disease French.2016**). Il est beaucoup plus facile à réaliser et moins onéreux Tout en restant hautement sensible et spécifique et le test de choix pour le diagnostic de la M.C

**III. 2. 2.3. IgA et IgG anti-gliadine désamidée**

Ils figurent comme les derniers tests sérologiques commercialisés ils se basent sur la technique ELISA et se montrent d'une Très grande Fiabilité pour le dépistage de la M.C (**Celiac disease French.2016**). Il n'y a pas forcément d'avantage par rapport aux AC anti-TG2. Toutefois, les essais des IgG anti-gliadine désamidée sont légèrement plus sensibles que ceux recherchant et quantifiant les IgG anti-TG2.

Ainsi, la recherche des IgG anti-gliadine désamidée est le test de choix lorsque les patients présentes un déficit en IgA ou encore pour les enfants de moins de 2 ans car la sensibilité des autres tests est plus faible avant cet âge (**Rashid M, Lee J.2016**)

A noter que les AC anti gliadine furent les premiers tests mis au point en 1980 mais ne sont plus recommandés pour le diagnostic de la M.C

**III. 3. Histologique**

L'histologie, en concordance avec les 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 (**celiac disease french, 2016**)

On observe alors que une atteinte des plis du ordinaux "Fissures, aplatis, diminution du nombre et/ou de la taille, muqueuse en mosaïque, etc." (**Celiac disease french 2016**)

Les lésions histologiques peuvent se répartir de façon hétérogène au niveau du duodénum ou de la partie supérieure du jéjunum.

**III. 3.1. Classification des lésions**

Deux principales classifications sont utilisés de nos jours, celle de Marsh modifiées par oberhuber et Plus récemment celle de Corazza et Villancci. Elles utilisent comme critères l'hyperplasie des cryptes, l'atrophie villositaire et l'augmentation de LIE.

**Tableau 16.** Classification de Marsh-oberhuber(**celiac disease french 2016**)  
**LIE** : lymphocytes intra épithéliaux d'après Les classification de Marsh oberhubet catégorise la MC selon 4 états (du type 0 au type 3) et cette répartition est majoritairement utilisée pour le diagnostic des patients cœliaques.

<b>Critères histologique</b>			
<b>Classification de Marsh-oberhubet</b>	<b>LIE &gt; 40 pour 100 CE</b>	<b>Hyperplasie des cryptes</b>	<b>Atrophie villositaire</b>
Type 0	Non	Non	Non
Type 1	Oui	Non	Non
Type 2	Oui	Oui	Non
Type 3a	Oui	Oui	Oui (partielle)
Type 3b	Oui	Oui	Oui (subtotal)
Type 3c	Oui	Oui	Oui (total)

**Tableau 17.** Classification de Corazza et Villancci(**Celiac disease french 2016**)

**LIE** : lymphocytes intra épithéliaux ; la classification de Corazza et villancci ont établi cette classification divisant les lésions en deux catégories, non atrophique (grade A) et atrophique (grade B) (**Celiac disease, French 2016**)

<b>Critères histologique</b>			
<b>Classification de Corazza et villancci</b>	<b>LIE &gt; 40 pour 100 CE</b>	<b>Hyperplasie des cryptes</b>	<b>Atrophie villositaire</b>
<b>Grade A</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui ou non</b>	<b>Non</b>
<b>Grade B1</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui (partielle) Ou subtotal</b>
<b>Grade B2</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui (total)</b>

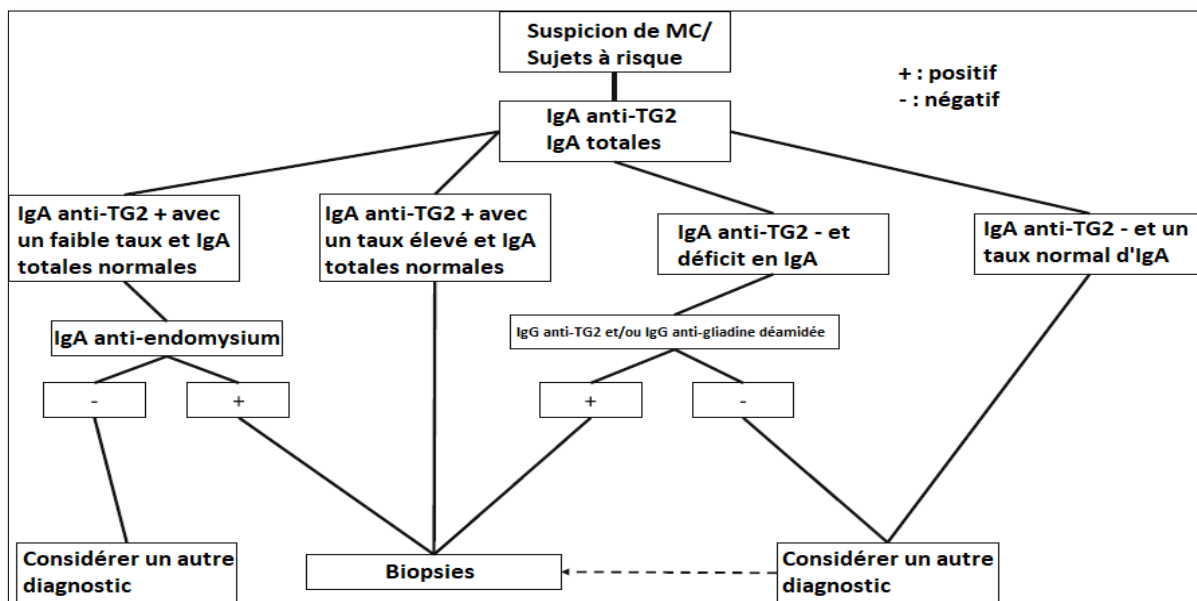
**Tableau 18 :** Comparaison entre deux classifications permettant la graduation des atteintes histologique dans la maladie cœliaque. (Caio G, Voltz N, *et al.*, 2019) La comparaison des deux méthodes de classifications (tableau19) plaide en faveur de celle de corazza et villancci qui permet de mieux identifier des stades de la MC

Classification de Marsh-oberhuber	Classification de Corazza-villanacci
Type 1	Grade A
Type 2	
Type 3a	Grade B1
Type 3b	
Type 3c	Grade B2

### III. 4. Génétique

Les phénotypes des molécules HLA-DQ2/DQ8 ne figure pas comme le test de référence pour diagnostic de la MC cependant li peut s'avérer utile dans certains cas (**celiac disease french 2016**)

- Un résultat négatif peut être utile afin d'exclure la MC
- Lorsque la sérologie est négative et qu'il y a une atteinte histologique caractéristiques ou inversement



**Figure 30.** Algorithmme de diagnostic de la maladie cœliaque (Gaio G, Volta U, *et al* 019)

Pour identifier les patients à risque parmi les membres d'une famille afin d'envisager un éventuel dépistage

- Pour les patients atteints d'autres maladies AI susceptible de contracter une MC
- Les tests sont réalisés par des techniques de biologie moléculaire et plus particulièrement l'amplification en chaîne par polymérase( polymérase Chain réaction, PCR) (**Deluzarche. C PCR, Furura . 2020**)

### **III. 5. Traitement et régime sans gluten**

#### **III. 5. 1. Régime sans gluten**

##### **III. 5. 1. 1. Définition**

Le RSG repose sur la suppression total de l'alimentation de tous les aliments contenant l'un ou l'autre des céréales toxiques suscités et leurs substitution par d'autres céréales atoxiques telles le riz, le maïs, le millet, le manioc (**Yahiaoui F, Belghanem F, Bouselouba A, 2012**)

En théorie, l'instauration d'un RSG semble assez simple, toutefois la consommation des éléments contenant du gluten et toutes les sources cachées du gluten fait partie de l'alimentation quotidienne d'une personne vivant dans un pays industrialisés, rendant la pratique de ce régime beaucoup plus compliqué que ce qu'il ne peut paraître, des annexes permet de faire un état des lieux des produits autorisées, interdites et ceux autorisées après la réalisation d'un contrôle en cas de maladie liées au gluten (Fayet L, Guex E, et al. 2011) et (**Cegarra M, 2006**).

En Algérie, il n'existe pas d'obligation légale a mentionner l'apport en gluten sur les aliments, il convient que les malades atteints de MC, ainsi que leurs parents apprennent a lire avec soin la composition figurant sur les emballages des produits alimentaires industriels et excluent ceux où figurent les termes forment, malt, épeautre, protéine végétale et produits amylacés d'origine non précisé (**Yahiaoui F, Belghanem F, Bosseloub A. 2012**)

##### **III. 5. 1. 2. Objectif du régime sans gluten**

L'objectif du RSG est de corriger les anomalies cliniques biologique et histologiques de la maladie et de diminuer le risque de complication a long-term notamment le lymphome non hodgkinien de intestin de grêle (**Vahedi et al., 2011**) Le régime sans gluten a deux objectifs :

- la guérison clinique et la prévention des complications de la Maladie Cœliaque.
- la guérison est obtenue chez l'enfant en un an : le régime permet d'obtenir une normalisation de la taille et du poids.

La biologie (anticorps anti endomysium) se négative en 6 mois environ et l'histologie en un an chez l'adulte, l'amélioration peut être plus lent, la malabsorption) et des lymphomes, nécessite de suivre un régime a vie, même si la maladie cœliaque parait l'attente (**Janatunen E K, Kenppainen T.A, et al., 2001**)

### **III. 5. 1. 3. Efficacité du régime sans gluten**

L'efficacité et la surveillance du régime sans gluten sont appréciés par l'amélioration clinique et biologique après un a trois mois de régime et par la régression des anomalies histologique et la négativation des anticorps spécifique après 12 mois de régime.

L'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement par avant six a 24 mois de RSG (**Fatoulaki et al., 1999**) (**Lee et al., 2003**)

### **III. 6. Réponse sérologique**

Les AGA de type IgA sont les premiers a disparaître en fonction de la nature alimentaire et les derniers sont les t-TG de type IgA (**Mazighi M.L, Khiari M.E 2010**)

Les EMA ont une forte sensibilité et spécificités diagnostique. Par contre, ils ont une fiable sensibilité et une faible valeur prédictive pour détecter des écarts minimes ou modéré du RSG. Selon Mantuchabsky (**Yahiaoui F, Belghanem F et al 2012**) quand l'écart est important supérieur a 4g par jour, la positivité des EMA est près de 100%. Elle est de 66% quand l'apport de gluten est 0.5g à 4g par jour et seulement de 38% quand il est de 0.1 à 0.4g par jour.

La négativité des EMA ne fait jamais avant 2 à 3 mois de RSG dans la quasi-totalité des travaux comportant un suivi sérologique. Dans le travail de sategna et al, le délai était en moyenne de 8 mois avec des extrêmes de 2 à 30 mois ce délai est bien entendu fonction de la compliance au traitement et du titre initial d'anticorps (**Yahiaoui F, Belghanem F, et al., 2012**)

### III. 7. Réponse histologique

Les lésions épithéliales se réparent les premières et les lésions histologiques s'effacent en quelques mois voir en quelques années la cellularité du chorion et le nombre de LIE diminuent par suit.

L'AV met beaucoup de temps pour se corriger. Elle devient partielle au bout de 2 ou 3 mois et ne disparaît totalement qu'à partir de 6 mois ou plus. On admet généralement que la voire deux à trois ans (**cellier. 2012**)

La prévention des complications nutritionnelles (ostéoporose, anémie, syndrome de

### III. 7. Réponse clinique

Quand le régime est bien conduit, l'amélioration est vite obtenue parfois spectaculaire dans les formes actives de jeunes enfant, la régression des troubles du comportement se fait en quelque jours, la normalisation des selles se fait en quelques jours a quelques semaines (**Laadhar L, Kallel Sellomi M, et al., 2009**)

Quant a la puberté, si le régime est bien suivi, elle fait à un âge et des délais normaux par contre, en cas d'écart répètes du RSG, on observe un retard pubertaire de 3 ans en moyenne avec une durée du cycle raccourcie chez la jeune fille (**Laadhar, Kallel. Sellami M, et al., 2009**) tandis que pour les patients souffrant de troubles liés au gluten, le RSG peut s'avérer contraignant, difficile à suivre de nos jours il est devenu de plus en plus populaire au sien de la population occidentale (**LernerA, O Bryant, Matthias T, 2019**)

La médiatisation, la sortie de nombreux livres a succès, la popularité auprès de personnes influentes (**personnalité people, sportifs, influenceurs...**) font du RSG une mode, voir même un nouveau mode d'alimentation pour certains, des estimations montrent qu'environ 25% des personnes suivant un RSG le font sans connaître réellement les conditions d'un Bon suivi (**par exemple demander des plats sans gluten au restaurant et finir par un dessert en contenant**). Les personnes, sont a la recherche de différents bénéficiers (**Nihand B, Cash BD. 2018**).

- faire disparaître des symptômes, pour la plupart, digestif sans aucun diagnostic médical préalable

- obtenir des bénéfices, non prouvés par la communauté scientifique comme par exemple que le RSG est meilleur pour la santé car sain "**healthy**" il donne plus d'énergie et fait perdre du poids.

Lorsque le gluten est remplacé par une personne ne souffrant d'aucun trouble lié au gluten cette dernière prend le risque de contracter un déficit d'apports en fibres, glucides, vitamines et minéraux résultant du déséquilibre alimentaire provenant d'un RSG mal effectué, cela peut entraîner, à terme, de la fatigue et des désagréments digestifs dus à une fragilisation de la paroi intestinale ( **le sans gluten dans nos assiettes, 2020**)

En 2015, un questionnaire d'une étude incluant 910 athlètes ne souffrant pas de MC a révèle que 41% d'entre eux déclarent avoir suivi un RSG durant leurs carrières sportive (**Niland B, Cash BD, 2018**), 13% l'ont adopté pour des raisons médicales et 57% après une auto diagnostic d'une sensibilité au gluten. Néanmoins rien ne prouve que le RSG exerce des bénéfices sur la performance sportive et les symptômes gastro-intestinaux, soulevant l'idée de l'existence d'un effet nocebo concernant le gluten de plus, les éventuelles carences nutritionnelles mentionnées dans le tableau 19 semblent contradictoires avec des meilleures performances

**Tableau19** : Synthèse du déséquilibre nutritionnel que peut présenter un patient sous régime sans gluten (**Lerner A, O'Bryan T, Matthias T. 2019**)

Carences nutritionnelles pouvant se manifester lors d'un RSG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligo-éléments : fer, calcium, potassium, zinc, magnésium, sélénium</li> <li>• Vitamines : A, groupe B, C, D, et E</li> <li>• Fibres : oligo -fructose, inuline, fructanes</li> <li>• Protéines</li> <li>• Acides aminés essentiels\ HDL cholestérol</li> </ul>
Composants nutritionnels pouvant être en excès lors d'un RSG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sodium</li> <li>• Graisses et acides gras saturés</li> <li>• Sucre, saccharose</li> <li>• Glucides dont saccharose et FODMAPS (<b>mono et disaccharide, oligosaccharides et polyols</b>)</li> </ul>

### III. 8. Bénéfices du régime sans gluten

L'instauration du RSG, si ce dernier est suivi, permet aux patients cœliaques d'améliorer très nettement leur état physiologique. Dans la très grande majorité des cas on observe une amélioration et une guérison rapide des symptômes digestifs est observée (**Malamut G, Meresse B, et al. 2009**) et (**Oxentenko AS, Rubiotapia A. 2019**)

Les manifestations extra-digestives telles que les atteintes osseuse et hépatique régressent généralement aussi, les carences observé au cours de la maladie, notamment les anémie, sont également corrigées, classiquement, on observe une baisse des marqueurs

sérologique, après quelques mois de pratique alimentaire et ils deviennent généralement négatifs au bout de 6 mois à 1 an de RSG (**Lerner A, O'Bryan T, Matthias T. 2019**)

En terme de prévention, Le RSG a montré de très bons résultats notamment ton la partition d'une ostéoporose, d'une éventuelle pathologie AI associé à la MC (**DT1, TH, etc**) ou encore la survenue de complications maligne précédemment exposé ces améliorations et la prévention d'autres pathologies induisant une réduction des coûts du soin du patient et également une augmentation de la espérance de vie semblable à celle de la population générale.

Bien qu'une amélioration de l'atteinte de la muqueuse intestinal soit visible, la guérison complète de cette dernière est rarement obtenu (**Lerner. A, O'Bryan T, et al., 2019**) et (**Tazzou .T, Tebia .A, et al. 2019**) Selon plusieurs études, la cicatrisation de la muqueuse cicatrice dans 57 à 76% des cas.

Une étude algérienne a montré que la repousse villositaire était visible dans 69 % des cas au bout d'un an de RSG, toute fois celle-ci peut être total, partielle ou débutante selon les patients (**Tazzou TD, Tebaibia A, et al. 2019**)

Néanmoins, malgré une adhérence stricte au régime alimentaire une persistance de l'inflammation de la muqueuse est observable dans certaines c1s ou vette dernière est totalement atrophiée.

Cette inflammation résulte de la persistance de l'augmentation des LIE accompagné généralement d'une sérologie positive, montrant l'importance d'un diagnostic rapide et de qualité chez les maladies cœliaques (**Tazzout. D, Tebaidia .A, et al., 2019**)

### **III. 9. Traitement symptomatique**

Au moment eu diagnostic, le patient présente parfois un état de malnutrition relative imposant an apport énergétique adapté ainsi que des suppléments de fer, de vitamine B12, d'acide folique et des vitamines liposoluble (**A,D,E,K**) la restauration de l'équilibre ionique est demandée en cas de perte en électrolytes (**Yahiaoui , Belghanem. F, et al., 2012**)

L'enfant peur présenter un déficit en lactose, associé et par conséquent une intolérance secondaire an lactose, le lait et les dérivés lactés sont remplacés transitoirement par des substituts sans lactose adapté aux besoins de l'enfant (**boudraa. G, 2010**).



Une majorité des malades cœliaque perçoivent le RSG comme un traitement frustrant altérant leur qualité de vie, et pour certains les symptômes persistent malgré l'adhérence stricte. C'est pourquoi les scientifiques sont actuellement à la recherche d'alternative ou de traitement complémentaire efficace au RSG (Boudraa G, 2010). La figure 33 synthétise les différentes approches thérapeutiques

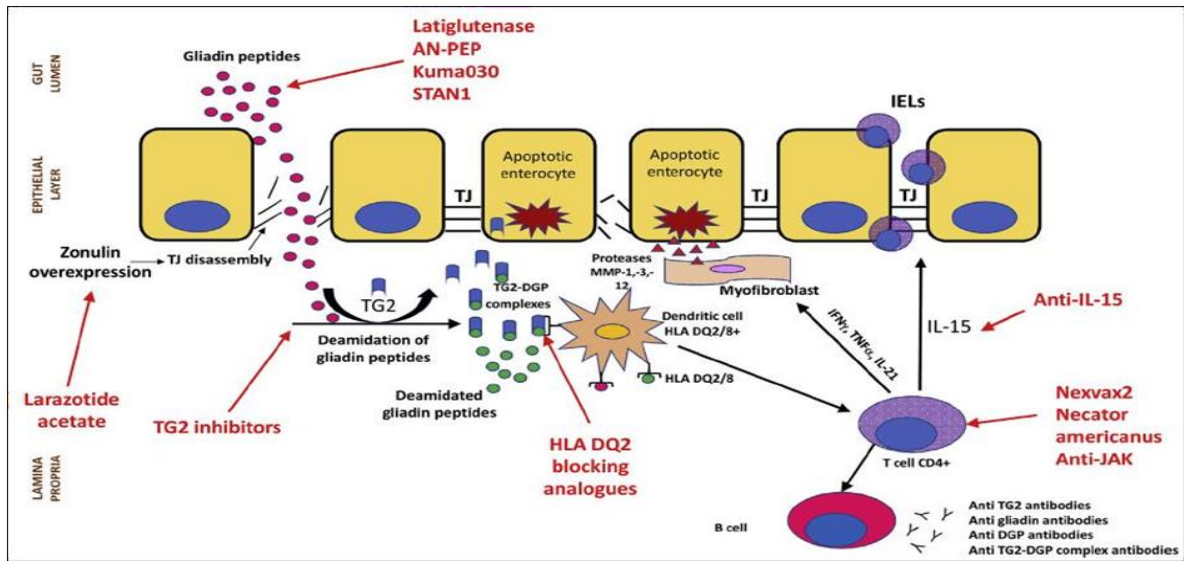


Figure 31. Différentes approches thérapeutiques (Ciccocioppo .R, et al 2020)

### III. 10. Digestion du gluten à l'aide d'endopeptidases

Une endopeptidase permet le clivage des liaisons protéique au sein d'une protéine. À partir de ça les scientifiques ont donc mise en place différents études cliniques afin d'étudiera le profil d'endopeptidases sur la digestion du gluten avant qu'il atteigne le chorion et déclenche la cascade pathogénique de MC (Gaio. G, Ciccocioppo R, et al., 2020)

La tigluténase est l'endopeptidase la plus étudiée. Elle résulte de la combinaison de 2 peptidase recombinantes administrée par voie orale pouvant digérer le gluten en petits fragments ciblant les résidus glutamine et proline :

- l'isoforme 2 de l'endoprotéase B dérivée de l'orge
- La propyl endopeptidase issue de la bactérie *Sphingomonas capsulata* (Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020)

Les essais ont montré que latigluténase étant capable de digérer seulement des petites quantités de gluten, n'est pas une alternative au RSG mais peut être utile pour les patients ingérant accidentellement du gluten (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020**)

Différents études cliniques de phase 2 ont été réalisées, montrant que l'apport de latigluténas n'avait pas réellement d'effet sur les symptômes par rapport au groupe placebo et selon les essais cliniques elle pouvait atténuer ou non les atteintes histologiques (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020**)

Une autre étude montre que latigluténase agissait sur les symptômes des patients ayants une sérologie positive (**IgA anti TG2**) et adhérents RSG (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020**)

Une autre endopeptidase est à l'étude à savoir l'*Aspergillus niger*-propyl endopeptidase (**AN-PEP**) provenant du champignon du même nom. Elle est capable de digérer des petites quantités de gluten au sein de repas complexe dans l'estomac en double aveugle, avec un placebo, se déroulant en deux parties à chercher à prouver l'innocuité et l'efficacité de l'AN-PEP (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020**)

Dans un premier temps sur 16 patients cœliaque suivant un RSG, 7g par jour, pendant deux semaines, une nouvelle introduction de gluten a été réalisée avec cette fois soit le placebo soit l'AN-PEP les résultats n'ont montré aucun effet indésirable, une bonne qualité de vie, la sérologie restait négative et aucun changement au niveau de la muqueuse intestinale n'a été observée suite à ces résultats encourageant, d'autres études de phase 2 sont cours et les résultats en attente, en espérant pouvoir élargir l'étude à un nombre supérieur de patients cœliaque et sur une durée plus Long (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020**)

D'autres endopeptidase font l'objet d'études comme Kuma 030, kuma 062 ou STAN 1 les "Kuma" dont des protéases génétiquement modifiés issues de la kumamilisin AS (une collagénase acide) produits par la bactérie *Alicyclobacillus Sendaiensis* (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020**)

Les modifications induites permettent à ces derniers d'obtenir une plus grande spécificité et efficacité concernant la dégradation du gluten au niveau de l'estomac, les études précliniques concernant Kuma 030, sur LyT spécifiques de la MC, rapportant une réduction dose dépendant de la réponse inflammatoire et de reproduction de lyt, les études

cliniques de phase 1 ont débuté pour kuma 062 STAN 1 et quant à elle combinaison d'enzyme microbienne, l'aspergillopepsine (**provenant d'Aspergillus niger**) retrouver dans certains complément alimentaire, conçue pour dégrader le gluten avant son absorption dans le tractus gastro- intestinal, une étude clinique ma cependant pas montrer de réelle efficacité sur la sérologie toujours positive après une année de traitement sur des patients résistant au RSG avec des taux d'IgA anti - TG2 élevés (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020**)

### **III. 11. Séquestration de la gliadine dans la lumière intestinale**

Le polymère synthétique non absorbable, BL-7010 (**association de styrène de sulfate d'hydromethle methacrylate**), présente une fort affinité pour l'**α- gliadine** son rôle est de séquestre la gliadine dans la lumière et d'éviter que précliniques ont observé une efficacité de BL-700, en préventif, sur la survenue des différents atteintes histologique (**AlhassanE, Yadav A, et al., 2019**)

### **III. 12. Inhibiteur de la zonuline**

Comme mentionné précédemment la zonuline est un des acteurs de la physio pathologie de la MC, l'altération de la perméabilité intestinale, via son action sur les JS, on fait une cible thérapeutique potentielle. La molécule allez c'est actuellement Agite comme un antagoniste de la zonuline, est le larazotide acétate qui est un octopeptide synthétique ayant une forte homologie avec une toxine (**Zonula occludens**) du choléra (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020** )

Les études préclinique ont montré que le larazotid réduisait la perméabilité intestinale fasse a une exposition au gluten ainsi qu'une diminution du processus inflammatoire (**Gaio .G, Ciccocioppo. R, et al., 2020**)

Concernant les études cliniques, les essais de phase 1 démontrant une tolérance ainsi qu'une innocuité. Les essais de phase 2 ne sont pas très convaincant quant à l'amélioration de la perméabilité **versus** des groupes placebos (**Gaio . G, Ciccocioppo R, et al., 2020**).

Il est annoncé que les paras patients participants bénéficiant, toutefois, d'une amélioration des symptômes ainsi que une diminution des taux d'aganti-TG2 de plus, le larazotide a été testé sur les patients non répondant au RSG, les résultats montrent qu'une

faible dose (**0,5mg**) de la molécule permettait de réduire significativement les symptômes cliniques (**Gaio. G, Ciccocioppo R, et al., 2020**).

La synthèse des différents études permettant que la Larazotid est bénéfique pour améliorer la tolérance de la porte de la faible quantité de gluten, comme par exemple lors d'une ingestion par inadvertance. Par ailleurs il améliore la qualité de vie des patients non répondant au RSG (**Gaio G, Ciccocioppo R, et al., 2020**).

### **III. 13. Inhibiteurs de la transglutaminase 2**

Inhiber la TG2 a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières, les premières molécules à l'étude agissant en bloquant l'accès au substrat empêchant donc l'activation de la TG2. D'autres permettant de se lier irréversiblement à la TG2 ce qui la rend totalement inactive, les essais précliniques ont permis de prouver l'efficacité des inhibiteurs de la TG2 sur les effets toxiques du gluten (**Gaio. G, Ciccocioppo R, et al., 2020**).

Toutefois, n'étant pas spécifiques de la TG2, ils peuvent se lier à d'autres TG présentes dans d'autres tissus et ainsi engendrer de sévères effets indésirables, c'est pourquoi de nouveaux inhibiteurs (ZED 1098, ZED 1219, ZED 1227) beaucoup plus spécifiques de la TG2, environ 70 à 225 fois plus ont été développés (**Niland. B, Casbah, et al., 2018**). ZED 1227 a montré des résultats probants sur des modèles murins avec une bonne inhibition de la TG2 tout en se propageant très peu au niveau systémique, actuellement en phase 2, les résultats de **ZED 1227** ne sont pas encore connus (**Gaio. G, et al., 2020**).

En effet, la TG2 exerce également d'autres rôles tels que la cicatrisation des plaies et le développement de pathologie AI décrits chez des souris en réponse à un traitement avec des inhibiteurs de la TG2 (**Gaio. G, et al., 2020**).

### **III. 14. Bloqueurs DQ2/DQ8**

L'idée de bloquer la voie de présentation de la gliadine, via les molécules HLA DQ2/DQ8 présents sur les CPA, aux lymphocytes T est très intéressante (**Gaio. G, et al., 2020**).

En effet, cela permettrait d'inhiber la réponse immunitaire et inflammatoire chez les patients cœliaque. Des premières études très cliniques sont actuellement en cours, (**Gaio .G, et al., 2020**).

Différentes difficultés sont cependant à prendre en compte dans cette approche thérapeutique. Par exemple, ces molécules présentent un effet agoniste partiel nous ne

permettant pas un blocage complet de cette voie et pouvant induire également une cybersuppression (Gaio. G, *et al.*, 2020).

### III. 15. Antagoniste de l'interleukine 15

L'IL-15 est une cytokine clé de la réponse immunitaire de la MC inhiber son signal est l'une des possibilités évoquées afin de diminuer notamment la prolifération de LIE et de freiner la capacité anti-apoptotique conférée par l'IL-15.

Les essais thérapeutiques ont été menés afin de trouver un éventuel traitement pour les patients présentant une sprue réfractaire (Gaio .G, *et al.*, 2020) et (Alhssan. E, *et al.*, 2019)

Différentes molécules sont à l'étude point l'une d'entre elles est Hu-MiKB-1 un anticorps monoclonal bloquant les récepteurs  $\beta$  des IL-2 et IL-15 actuellement HU-MiK- B-1 en est aux essais de phase 1 chez les patients réfractaires au RSG. 3 essais de phase 2 sont en cours sur des patients non répondant au RSG, avec une SR II ou au stade pré-lymphome pour étudier l'anticorps monoclonal anti IL-15 à savoir l'AMG 714 (Gaio. G, *et al.*, 2020) et (Alhssan. E, *et al.*, 2019).

Les résultats montrant une amélioration des symptômes et une diminution du nombre de LIE. Toutefois des effets indésirables ont été rapportés comme par exemple un syndrome cérébelleux, une infection pneumococcique, une tuberculose, etc. Enfin

Différents mécanismes anti-apoptotiques (Bcl-2, JAK 1, JAK 3, etc.), via l'IL-15, ont été identifiés. Le Tofacitinib est un inhibiteur pan-JAN bloquant le signal anti-apoptotique. Il est déjà utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les essais cliniques sur des modèles de souris cœliaques ont montré des bénéfices sur les manifestations pathologiques donnant un espoir pour une thérapie efficace pour les malades (Gaio G, *et al.* 2020) et (Alhssan. E, *et al.*, 2019)

### III. 16. Vaccination

L'initiation de la MC débute par une perte de la tolérance orale vis-à-vis du gluten et plus particulièrement des peptides toxiques de la gliadine. C'est pourquoi un traitement par immunothérapie via une vaccination au gluten est une possibilité thérapeutique envisagée par les chercheurs, le but étant de désensibiliser les patients cœliaques au peptide de la gliadine (Gaio . G, *et al.* 2020) et (Alhssan E, *et al.*, 2019)

Le vaccin **NexVax 2** résulte de la combinaison de trios peptides (**NPL001**, **NPL002**, **NPL003**) de 15 à 16 AA spécifique de l'activation des LyT chez les patients cœliaque présentant les allèles **HLA-DQ2.5**, un phénotype retrouvé dans une grande majorité des malades le principe de **NexVax 2** est le même que pour les traitements de désensibilisation utilisés pour les allergies alimentaires ou environnementales (**Alhssan. E, et al., 2019**).

### **III. 17. Traitement des complications**

Les pathologies associées à la MC doivent être traitées que la dermatite et herpétiforme. On utilise alors un antibiotique la dapsonsone, contenant le gluten en prenant en compte le rapport bénéfice / risque (**Berrah .M, et al., 2000**). Dans le cas particulier de la dermatite herpétiforme, l'administration de dapsonsone (**Disulone**) en complément du régime sans gluten peut être nécessaire en traitement de première intention.

La dapsonsone inhibe les fonctions cytotoxiques des polynucléaires et l'activité des lysosomes. Anis et thérapeutique et généralement obtenu quelques heures pour prurit et en quelques jours pour les lésions cutanées. En cas d'échec ou d'intolérance à la dapsonsone. On peut utiliser la sulfasalazine (salazopyrine). Il faut garder à l'esprit que la dapsonsone n'agit que sur la symptomatologie cutanée c'est pourquoi elle ne dispense pas le régime sans gluten (**Lioger, et al., 2010**)



**Figure 32.** Dapsone (DDS) est un médicament antibiotique de la famille des sulfones. Traitement de la dermatite herpétiforme MC (Lioger, *et al.*, 2010)



**Figure 33.** Salazopyrine utilisé en cas d'intolérance à la dapsone (Lioger, *et al.*, 2010)

### III. 18. Autres approches thérapeutiques

#### III. 18. 1. Cellules souches mésonchymateuse

Les cellules souche mésonchymateuses (CSM) sont douée de nombreuses propriétés au sein de l'organisme elle possédant un fort pouvoir immuno régulateur général affectant la plupart des cellules et molécules impliquées dans la cascade inflammatoire chronique (Gaio G, *et al.*, 2020)

Les études inviteront démontré que les (CSM) agissaient sur l'ensemble des phénomènes immunitaires de la MC, notamment sur l'inhibition de la sécrétion et des fonctions de l'IL-15, sur la capacité de lyse cellulaire. (Gaio G, *et al.*, 2020)

De plus, les (CSM) sont impliqués dans l'inhibition de la réponse proliférative des LyT spécifique de gluten mais également dans l'augmentation du taux d'apoptose et l'inhibition de l'IFN- $\alpha$  et de l'IL-21 (Gaio G, *et al.*, 2020)

C'est pourquoi chez les patients atteints de SR sévère des ingestions de CSM autologue on était fait. Ils ont un suivi une disparition des lésions de la muqueuse associée à une rémission. Ces résultats suggérant que les CSM pourrait être plus longuement utilisé chez les patients cœliaque présentant ou non des complications (Gaio G, *et al.*, 2020)

#### III. 18. 2. *Necator americanus*

Il a été émis de l'hypothèse qu'une infection parasitaire intestinale permettait de réguler de SI et pourrait éventuellement agir dans la prévention de la parition de maladie AI et allergique. Dans les pays développé, en l'exposition à ce parasite durant enfance pour éventuellement expliquer l'apparition de maladie AI à l'âge adulte. C'est pourquoi d'après cette hypothèse des scientifique ont imaginé un protocole afin d'inoculer un parasite chez des patients cœliaques, le *Necator Americanus* (*Necator - américainanus*, 2020)

Ce parasite est responsable chez l'homme de l'ankylostomase. Il est retrouvé un peu partout mais le particulièrement dans le but de faire ingérer, a des patients cœliaques inoculés, des doses croissantes de gluten durant 52 semaines afin d'observer l'apparition de symptômes et les atteintes intestinales (*Necator américainus*, 2020)



Les résultats ont montré que ces patients ne présentaient pas d'atteintes villositaires, que leur qualité de vie était améliorée et que le taux d'AgIA anti-TG2 diminuait malgré l'augmentation de la quantité de gluten ingérée (Necator - américain, 2020)

Des conclusions issues de ces résultats ne supposent que le Necator américain sécrète des protéines anti-inflammatoires régulant l'immunité et la tolérance au gluten chez les malades. C'est pourquoi dans le futur l'extraction et la purification de ces protéines pourrait être envisageable. (Maladie cœliaque, 2018) et (traitement hors norme de la maladie cœliaque 2016).

### III. 18. 3. Nanoparticules

L'utilisation des nanoparticules dans la MC fait partie des thérapies en devenir (Gaio G, et al 2020) et (Alhssan E, et al., 201)

CNP-101 est une protéine de grillardine enfermée dans une matrice polymère chargée négativement de nanoparticules (Alhssan, E, Yada A, et al., 2019)

Cette dernière est censée induire une tolérance au gluten dans la MC. Les premiers résultats des essais de phase 2. Qui sont toutefois préliminaires, montrant une réduction de la réponse inflammatoire et notamment de l'IFN- $\alpha$  toutefois d'autres travaux sont nécessaires pour établir une éventuelle également à l'étude (Alhssan. E, Yada. A, et al., 2019)

C'est un produit expérimental à base de nanoparticules. Le but de la recherche est de prouver que le produit est capable d'induire une tolérance immunitaire vis-à-vis de gluten via une présentation d'antigène non inflammatoire ce dernier a reçu l'accord pour débiter les premiers essais cliniques (Alhssan. E, Yadav. A, et al., 2019).

#### En résumé

Plusieurs stratégies thérapeutiques ciblant les différents mécanismes physiopathologiques sont proposées,

Ⓐ- utilisation des propeptidases (gluténases) visant à dégrader les peptides de gluten est une stratégie qui paraît ce jour la plus prometteuse en raison de sa simplicité et de son innocuité probable (Cerf, Bensussan et al., 2007). Exemple : l'ALVOO 3 est une forme recombinante de 2 gluténases qui a montré une réduction de l'atrophie villositaire et le taux de LIES chez les patients ayant reçu 2g/j de gluten pendant 6 semaines.

ⓑ- utilisation d'un inhibiteur compétitif de la zonuline « l'acétate de la razoticles », (**AT 1001**) qui est un peptide dérivé de la toxine du choléra, proposé pour réduire la perméabilité paracellulaire. Les premiers résultats obtenus chez l'homme en AT1001 ne semblent pas concluants (**Fasano. A, et al., 2000**).

ⓒ- utilisation d'inhibiteurs de site actif de la tTG : le R281 a été testé in vitro in vivo et a montré une réduction de la toxicité du gluten (**Sabatino. A, et al., 2012**). Ces Inhibiteurs ne sont pas testés chez l'homme.

ⓓ- utilisation d'inhibiteurs des cytokines et chimiokines: anti- récepteurs de chimiokines CCR9 (ccx282B ou Traficet- (FR) qui bloque la migration des LT du sang vers la muqueuse intestinale est également à l'étude, Anti-TNF- $\alpha$  chez les patients de la supe réfractaire, peut améliorer les symptômes mais ne permet pas de véritable rémission (**Malamut.c, et al., 2009**). Pour ces patients l'utilisation d'un Ac Humanisé anti-IL-15 représente un espoir pour améliorer le pronostic (**Baslund .B, et al., 2005**).

ⓔ- vaccination par des analogues peptidiques se liant de façon compétitive aux molécules HLA-DQ2 et DQ8 pour bloquer la présentation antigénique est en cours d'investigation (**Malamut.c, et al., 2009**).

ⓕ- Désensibilisation. chez les souris Transgéniques HLA-DQ2, l'injection répétée de peptides de gliadine immunodominants inhibent la prolifération de LTC D4 et la libération des cytokines inflammatoires (**IL-2 et IN FY**) (**Keech, C.J, et al., 2009**), **Nexuax 2r** (ImmuSanT) est un Vaccin contenant 3 peptides dérivés du blé, seigle et avoine, développé pour restaurer la Tolérance au gluten (**Brown,G.J ,et al., 2011**) Mais les résultats de cette approche ne sont pas concluant.

ⓖ- déviation de la réponse Th1 vers une réponse Th2 est une alternative MAIS telles le DT1, la PP et le psoriasis (**Sai,P ,et al., 1996**) Ainsi, dans la MC, l'utilisation d'un décapeptide dérivé du gluten favorisant une réponse Th2 représenterait une nouvelle approche Thérapeutique ( **Brown. G.J, et al., 2011**).

ⓗ- utilisation de polymères « le poly hydroxyethyl méthacrylate-co-styrene sulfonates » (P (HEMA-CO\_SS), BL-7010) se liant au gluten et empêchant ainsi la libération de peptides immunostimulants est à l'étude (**Pinier, M, et al., 2009**)

### III. 19. Techniques de dosage

#### III. 19. 1. Etude Sérologique

##### A) But du dosage

Des tests sérologiques en complémentaires transformer l'approche diagnostic, en permettant aux médecins biologistes de rattacher à la MC tant les formes cliniques classiques que les formes atypiques on peut spécifique (Admoub B, Sbihi M, *et al.*, 2008) il permet ainsi :

- d'identifier les patients pour lesquels une biopsie intestinale est indiquée.
- De dépister les patients à risque
- Dévaluer le RSG

##### B) Dosage qualitatif

###### ➤ Test sérologique au doigt

###### ✓ Principe

Le principe de test est celui d'une immunochromatographie l'antigène et la TG érythrocytaire du patient. Il s'agit de la détection des IgA anti TG2.

Les résultats sont obtenus en 5 minutes. Les performances diagnostiques qu'offre cet examen sont respectivement une sensibilité : 94% une spécificité : 83%, une VPN : 98,4% et une VPP 60 % (Boudraa. G. 2011) et (Revue francophone des laboratoires 2008).

Les lecteurs des tests rapides et délicats leur sensibilité semble bonne. Néanmoins, leur reproductibilité et spécificité sont mauvaises, ils sont fiables que pour des positivités nettes en dehors d'un déficit en IgA.

A ce stade, ils sont incapables de remplacer les tests classiques (Ali Pacha I, 2007)

Si le test est positif : il faudra s'adresser au médecin traitant pour entreprendre la procédure classique, à savoir les tests sérologiques à la recherche d'autres types d'AC afin de confirmer les résultats du test et effectuer éventuellement la biopsie intestinale.

Si le test est négatif : La MC n'est pas exclue à 100% dans la mesure où il existe un pourcentage fiable, de patients cœliaques à TGA négatifs. Par conséquent, devant des symptômes typiques de MC, il convient de consulter son médecin.

Dans le but d'un dépistage de la MC, l'ANSM (L'agence nationale de sécurité de médicaments et des produits de santé) déconseillé le suivi d'un RSG avant la réalisation de l'autotest par cela pourrait fausser les résultats. De plus la haute autorité de santé (HAS) et l'ESPGHAN préconisant d'utiliser des auto- tests détectant les ACIG Anti TG2, mais aussi un déficit éventuel en IgA totales (Les autotests gluten. 2020).

Actuellement deux types d'auto tests sont disponibles sur le marché en fonction d'AC qu'ils décèdent (les autotests gluten, 2020)

- ✓ **Auto tests gluten AAZ.** il permet le dépistage de la MC en détectant la présence d'IgA anti TG2 (notice autotests gluten 2019).

Il est la deuxième génération des autotests fabriqués par laboratoire (AAZ-LMB) pouvons détecter un déficit en IgA alors que les premiers tests conçus ne pouvait pas, le déficit sera mis évidence sur cette autotest montre une sensibilité de 95.7% et une spécificité de 97.1% par rapport au test de routine en laboratoire de biologie. Une étude praticabilité suggère que plus de 98% des participants arrivants à avoir un résultat interprétable (GUSB. 2019) L'annexe 2 rapport la notice d'utilisation de cette auto test



**Figure 34 : Autotest gluten AAZ (GUS B 2019)**

**✓ Auto test exact test gluten**

Le test exactotet (**Figure 35**) a été conçu par le laboratoire Biosynax, celui-ci permet de dépistage de la MC de la détection IgG anti-gliadine désamidée (**notice test gluten 2019**)

Il ne suit donc pas les recommandations préconisé par **HAS** et **ESPHGAN**.

Ce mode de détection en disant les IgG anti gliadine désamidée plus sensible que les IgA anti TG2 et que la séropositivité de ces IgG survenait avec une quantité plus fiable de gluten ingéré (**Notice test gluten 2019**)

L'avantage de ce dosage est qu'il permet de limiter le nombre de faux négatifs lié à un déficit en IgA totaux.

Une corrélation de 96.7% entre l'autotest Exacto et les tests effectués en laboratoire de routine clinique retrouvée.

L'autotest présente une sensibilité de 93.8% et une spécificité de 97.8% de plus 100% de participants ont réussi à obtenir un résultat du test correctement (**Notice test gluten 2019**).

L'annexe 3 permet de retrouver la notice d'utilisation de l'autotest



**Figure 35:** Exacto test gluten (**Notice test gluten 2019**)

**✓ Dosage par Dot-Blot****• Principe**

Le principe de ce test est une absorption méthode d'identification qualitative d'Ac contenus dans le sérum du patient se fixent sur des antigènes eux même fixés sur un support membranaire.

Les bandelettes utilisées permettent la recherche des Ac d'isotope IgG dirigés contre la gliadine et la transglutaminase tissulaire.

La méthode de test validée grâce à un contrôle positif.

- **Technique**

Le dosage est réalisé de la manière suivante :

- Dilution au 1/10<sup>ème</sup> de la solution tampon phosphate -Tween concentrée par de l'eau distillée.
- Répartition de la solution diluée dans 4 séries de tubes réactionnels, le volume distribué est de 600 µl dans chaque série : les 3 premières séries sont classées successivement, la dernière est classée en 5<sup>ème</sup> position.
- Distribution d'un même volume de 20 µl des sérums à tester dans la première série des tubes réactionnels, d'activateur dilué dans la 2<sup>ème</sup> série, du conjugué enzymatique dans la 3<sup>ème</sup> et 600 µl du substrat dans la 4<sup>ème</sup> série.
- Incubation des bandelettes dans la 1<sup>ère</sup> série pendant 20 minutes à température ambiante (**37c°**) après agitation manuelle de 20 fois.
- Lavage des bandelettes en les trempant et les agitant manuellement dans la 5<sup>ème</sup> série des tubes pendant 1 minute puis égouttage en utilisant du papier absorbant.
- Amplification incubation pendant 15 minutes des bandelettes dans les tubes réactionnels de 2<sup>ème</sup> série à température ambiante, suivie d'un lavage/égouttage.
- La même opération est répétée dans la 3<sup>ème</sup> série
- Incubation pendant 5 minutes dans la 4<sup>ème</sup> série puis lavage sous l'eau de robinet.
- Élimination de l'eau résiduelle en utilisant le papier absorbant et séchage.

- ✓ **Interprétation**

L'obtention d'un cercle bleu-gris bien délimité comparable à celui du contrôle positif traduit la présence de **TGA** et **AGA** dans l'échantillon tout puits pourtant une tâche est considérée comme douteuse.

Les patients positifs ou doute bénéficiant d'un dosage par la technique **ELISA**

**C) Dosages semi-quantitatifs et quantitatif****➤ Dosage des t-IGA et AGA par ELISA****✓ Principe**

La technique **ELISA** est une méthode d'identification quantitative ou semi-quantitative d'AC sur micro plaque à parois couvertes d'Ag. 4 types d'anticorps sans recherchés : t-TGA IgA, AGAIgA, t-TGA, IgG et AGAIgG.

La concentration en t-TGA ou en AGA est proportionnel à l'intensité de la coloration obtenue, donc l'absorbance donnée par le spectrophotomètre. La détermination de la concentration en AC est déduite en utilisant la courbe dessinée à partir des absorbances des calibrant, (**3 concentrations différents**) Dans ce cas, la technique est dite quantitative. **L'ELISA** est dite semi quantitative si au lieu de déduire des concentrations, des rapports entre les absorbance d'échantillons, à doser et l'absorbance de calibrant (**un seul**) sans calculées. Il est à noter que les trois calibrant, le contrôle positif, le contrôle négatif et la solution de dilution (**blanc**) ont tous un intervalle de confiance en absorbance ou en concentration et nécessitent une vérification avant de **déduire les concentrations**.

**✓ Technique**

Le dosage est réalisé de la manière suivante sur sérum au plasma :

- Dilution d'échantillons au 1/201 dans des tubes à essais soit 5 µl d'échantillons pour 1 ml de diluant.
- Répartition de 100 µl des 3 calibrant, du contrôle positif, du contrôle négatif et des sérums dilués dans la plaque ELISA.
- Incubation pendant 30 minutes à température ambiante puis lavage manuel et égouttage de la plaque.
- Distribution de 100µl de conjugué enzymatique dans la plaque.
- Une deuxième incubation pendant 30 minutes suivie d'un lavage.
- Répartition du substrat (100 µl/ puits) puis couverture de la plaque.
- Incubation pendant 15 minutes.
- Additions du la solution “stop” directement (sans lavage)

✓ **Interprétation**

La lecture se fait à l'aide d'un spectrophotomètre à longueur d'onde de 450 nm, 15 minutes après l'ajout de la solution “**stop**” l'intensité des absorbances des puits il proportionnel à la concentration en Ac.

Dans la technique quantitative, les absorbances des 3 calibrant sont utilisés pour tracer une courbe d'étalonnage à partir de laquelle sont déduites les concentrations des échantillons.

Dans la technique semi-quantitative, la moyenne de l'absorbance du calibrant est utilisée pour calculer un rapport tenant compte de l'absorbance du blanc et du sérum à tester.

Les concentrations des 2 contrôles et les absorbance des calibrant doivent appartenir à la fourchette des valeurs, fixée, par le fabricant.

Les AGA IgG ou IgA sont considérés positifs à partir de 24 Ru/ml (**Random Unit**)

Les t-TGA IgA sont positif à partir de 20 Ru/ml les t-TGA IgG sont positifs si le rapport est supérieur ou égal à 1.

**Tableau 20.** Valeurs normales des AGA et t-TGA par la technique ELISA (**Random Unit**)

	AGA	t-TGA
IgA	C < 25 ru/ml	C < 20 ru/ml
IgG	C < 2 ru/ml	Rapport > 1

**AgA** : Anticorps antigliadine

**t-TGA** : Anticorps anti-transglutaminas

**IgA** : Immunoglobine de classe A

**A-IgG** : Immunoglobine de classe G

**C** : Concentration anticorps

**RU** : Random unit (unité arbitraire)



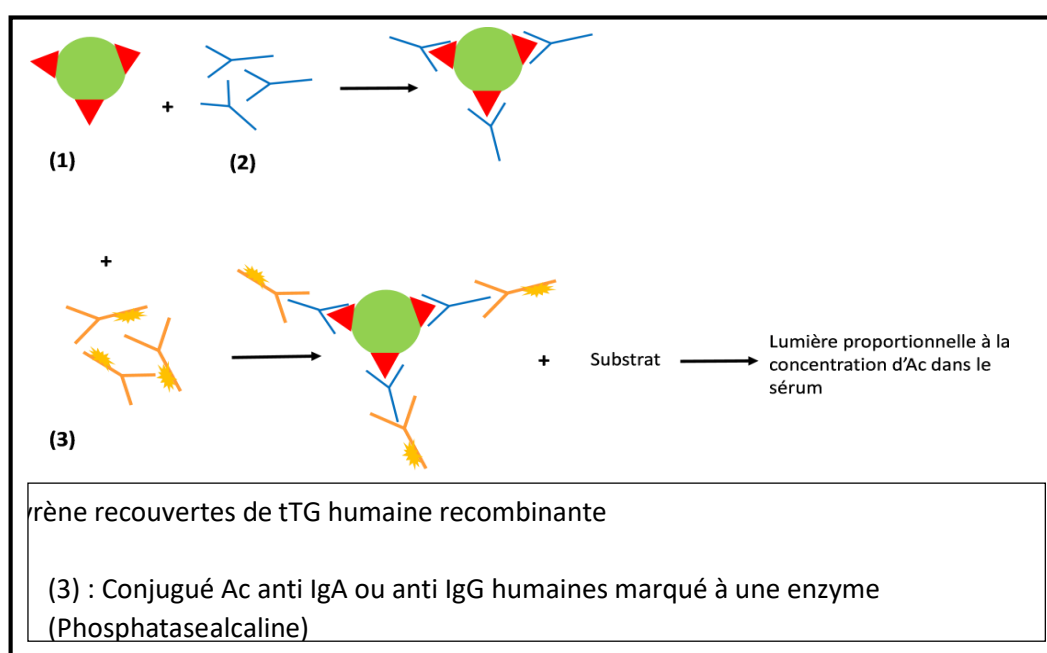
III. 19. 2. Etude immunologique

a- Principe

Le bilan immunologique comprend le dosage des **AGA, anti tTG, anti-EMA** ainsi que le dosage **IgA. : mis en évidence des AGA, EMA et anti TTG** (figure 36, 37 et 38) :

Les dosages des Ac anti-tTG réaliser par la technique de chimiluminescence utiliser des billes de polystyrène revêtues de la tTG humaine recombinante (figure 36). **Un résultat > 4 µ/ml est considéré comme positif**

- Les AGA est réalisé par technique immuno-enzymatique ((Enzyme linked Immunosorbent Assay) simple sandwich (figure 37)
- Un résultat dont la densité optique (DO) est supérieure à 0.50 est considéré comme positif.
- La recherche des EMA par l'IFI sur coupe d'œsophage de singe (figure 38)
- Le seuil de positivité etant de 1/10
- Le dosage des IgA totales par immunonephelomentrie laser (BNA **Behring**)



**Figure 36.** Dosage des Ac anti-tTG par la technique de chimiluménecence(BNA Behring)

**D) Recherche des anticors anti-endomysium de classe IgA (EMA) par IFI : (Immunofluorescence indirecte)**

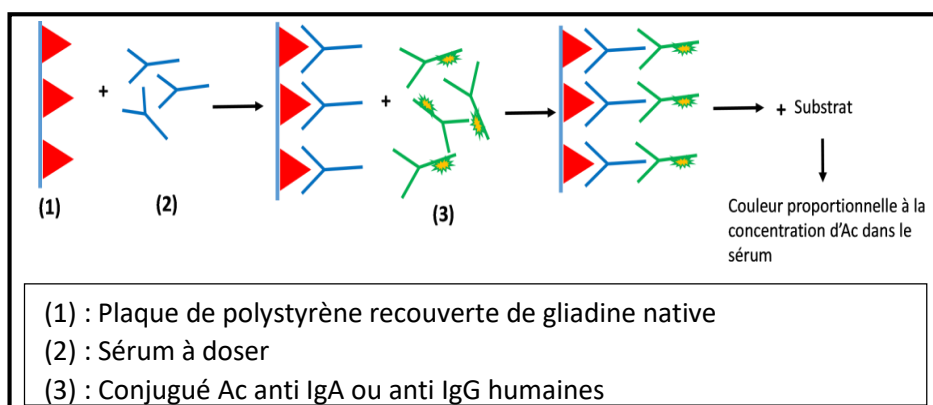
✓ **Principe** : Les contrôles et les échantillons sérique sont déposés sur les coupes de tissu muqueux d'œsophages de singe .Un marquage fluorescent permet de révéler les auto-spécifique, les AC non fixés sont éliminés par le lavage .La lecture des lames s'effectue à l'aide d'un microscope à fluorescence.

✓ **Technique**

- Dilution les sérums an 1/20 éme avec du Tampon PBS (PH=7,2)
- Préalablement retirées des sachets, les lames sont placées dans une chambre humide
- Déposition d'un volume de 50µl des sérums et contrôles dans les puits de la lame.
- Incubation à température ambiante pendant 30 minutes
- Immerger les lames dans un récipient, contenant le Tampon de lavage (PBS) pendant 10 minutes
- Séchage les lames avec du papier absorbant
- Ajouter le conjugué á fluorescéine dilué au 1/100ème à raison de 100µl par puits.
- Incubation pendant 30 minutes, à l'abri de la lumière et à température Ambiante
- lavage les lames comme précédemment
- Séchage rapidement le pourtour des puits et déposer une goutte de milieu de montage (**glycérol**) dans chaque puits. Ainsi, les lames recouvertes de lamelle
- La Lecture des lames se fait à l'aide d'un microscope á fluorescence à grossissement 40
- c-Interprétation

**Négatif** : un résultat négatif se caractérise par une absence de fluorescence

**Positif** : un résultat positif par la présence d'une fluorescence donnant l'aspect de nids d'abeilles des fibres musculaires de tissu d'œsophage



**Figure 37** : Dosage des AGA par la technique ELISA

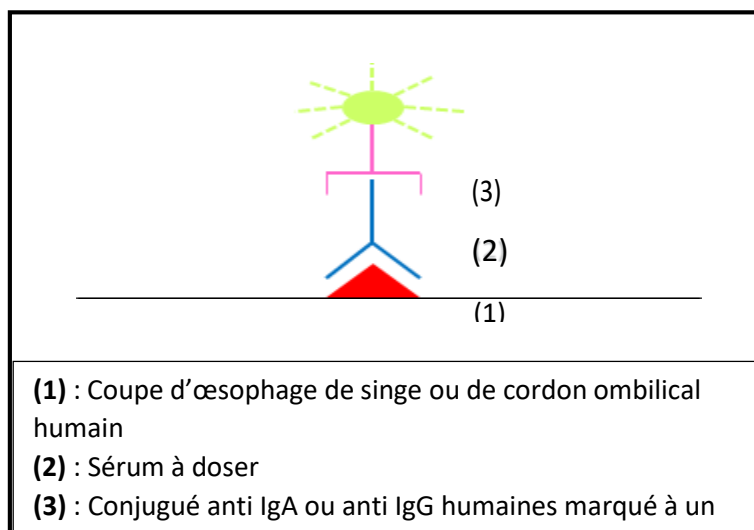


Figure 38 ; Recherche des EMA par la technique d'IFI

Un nouveau test a été développé utilisant le complexe tTG-gliadine déamidée comme source antigénique. Il s'agit d'un test permettant à la fois le dosage du néo-épitope de ce complexe, le dosage des Ac anti-tTG et celui des anti-DPG **Reeves et coll** ont montré que de tels kits

Présentent une très bonne sensibilité (92%) mais une spécificité ne dépassant pas 90% (**Reeves, G.E, et al., 2006**).

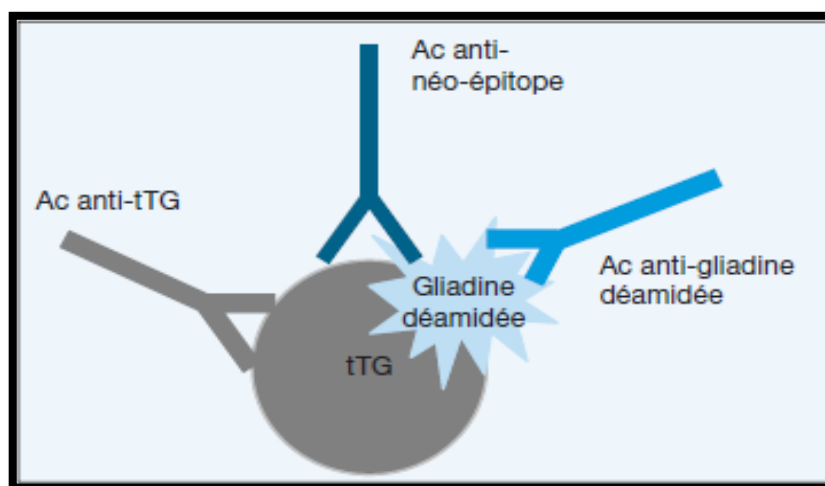


Figure 39 t-TG néo-épitope (**Reeves, G.E, et al., 2006**).

**Tableau 21.** Sensibilité et spécificité des Ac spécifiques de la MC (Leffler, DA.2010)

Antigène	Anticorps	Test	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Gliadine	IgA	ELISA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG		80 (42-100)	80 (50-94)
Endomysium	IgA	IFI	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG		80 (70-90)	97 (95-100)
tTG	IgA	ELISA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG		70 (45-95)	95 (94-100)
Gliadine déamidée	IgA	ELISA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG		80 (70-95)	98 (95-100)

**II. 19. 2. Étude génétique**

✓ Principe

Basée sur l'étude des polymorphismes alléliques s'est effectuée sur des prélèvements d'ADN génomique extrait a partir du sang veineux prélevé sur anti coagulant (**EDTA= Éthylène diaminete tracetic acid**)

Généralement le polymorphisme étudiés (**HLA-DQ, HLA-G, HLA-E, MI CA et NKG2D, HLAG, IL6, NOD2, TLR2**) HLA-DQA 1 05 DQB 1\* 02 (**DQ2**) et DQ8B 1\* 0302 (**DQ8**)

Avec des techniques PCR, RCP, SSP, et techniques de génotype par hydrolyse de sondes fluorescentes (son des Taq Man) PCR en temps réel dans le but :

- d'évaluer l'impact du polymorphisme sur les différentes formes cliniques de la maladie.
- D'identifier les marqueurs génétiques **HLA** et non **HLA** et leur influence sur l'âge de survenue de la maladie

✓ Technique

- Extraction de l'ADN par la technique du phénol/chloroforme

-Techniques d'études du polymorphisme alléliques (par la technique de Polymérase Chain Reaction (**PCR**))

Tableau 22. Différentes techniques utilisées pour les différents polymorphismes

Techniques	Polymorphismes
PCR-SSP	HLA-DQ
PCR	HAL-G
Détection par sondes fluorescentes (Sondes)	HLA-E MIC-A méthionine 129 valine NKG2D

- ✓ Techniques de polymérase chain reaction-sequence spécifique primé (PCR-SSP)

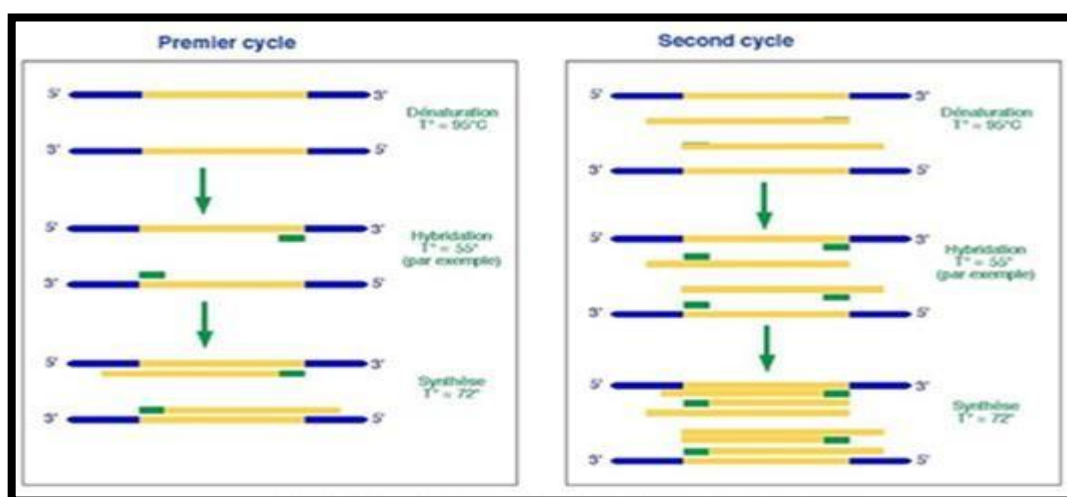


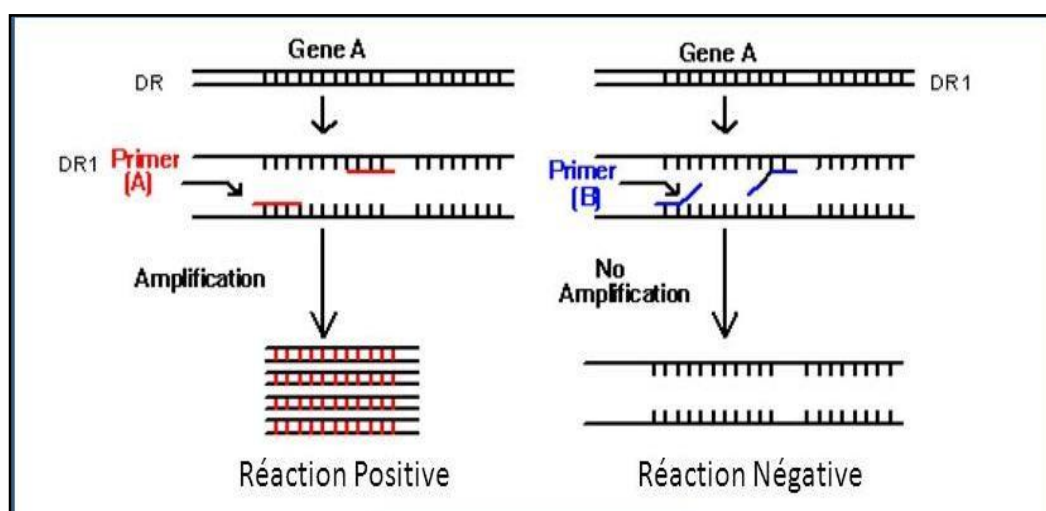
Figure 40. Principe de la technique de la PCR

La PCR – SSP, mis au point en 1992 par Oleolleropet Zetterquist utilisé une amorce choisie dans la zone polymorphisme à étudier, les complies d’amorce sont spécifiques d’un seul allèle ou d’un groupe d’allèles.

L’amplification par la taq polymérase n’est effectuée que de la séquence de l’ADN cible. Ils permettent leur amplification et l’obtention d’un résultat positif, par contre, le complet d’amorces

Ne correspond pas à la séquence cible, il n'y aura pas d'amplification et le résultat sera négatif (figure 41).

Les fragments d'ADN amplifiés sont séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose et visualisés par coloration avec le bromure d'éthidium sous lumière UV.



**Figure 41.** Principe de la technique de la PCR-SSP

- ✓ **Technique de génotypage par hydrolyse de sondes Fluorescentes (sondes Tag Man) : PCR en temps réel (Figure 42)**

Le Principe de la PCR en temps réel est basé sur l'activité exo nucléasique de la Taq polymérase enzyme qui hydrolyse une sonde hybridée à sa séquence cible durant l'étape d'hybridation d'extension chaque sonde Taq Man renferme :

- Un fluorochrome émetteur (**reporter**) fixé à l'extrémité 5' de la sonde d'hybridation, comme le FAM (**6-Carboxy Fluorescent**) ou le VIC.
- Un fluorochrome suppresseur (**Quencher**) présent à l'extrémité comme le NFQ (**Non Fluorescent quencher**).

Une molécule manquée MGB (**minor groove binder**) qui est accrochée au quencher, en positions 3, Cette molécule a une structure moléculaire lui permettant de s'insérer dans les petits sillons de la double hélice formée par la sonde et sa séquence cible complémentaire, ce qui a pour conséquence, la Taq polymérase débute l'élongation de nouveau brin d'ADN à partir de l'amorce jusqu'à ce qu'elle rencontre

sur son passage la sonde hybridée. Grâce à son activité 5' exo nucléasique, elle l'hydrolyse et la déplace, le reporte est alors libéré de l'environnement du suppresser permettant ainsi l'émission de fluorescence qui augmente à chaque cycle,

Proportionnellement aux taux d'hydrolyse de la sonde si, par contre, la sonde ne se fixe, pas à sa séquence complémentaire elle demeure intacte et aucune fluorescence n'est émise l'analyse, et la lecture de la fluorescence se fait en point final avec le logiciel de l'appareil (exemple : **ABI 7000 Applied Biosystems**)

- en VIC indique une homozygotie pour l'allèle 1
- en FAM indique une homozygote pour l'allèle 2
- en VIC et en FAM une hétérozygote.

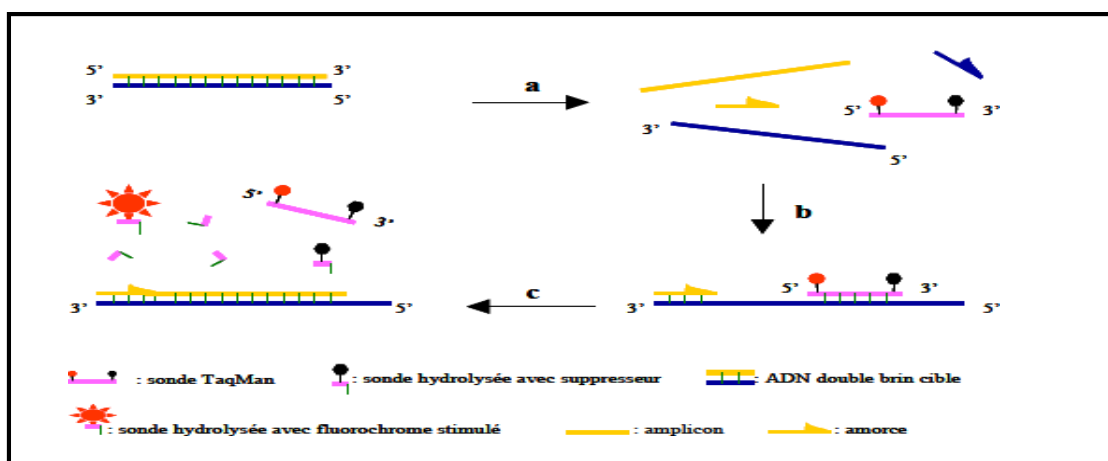


Figure 42. Principe de la discrimination

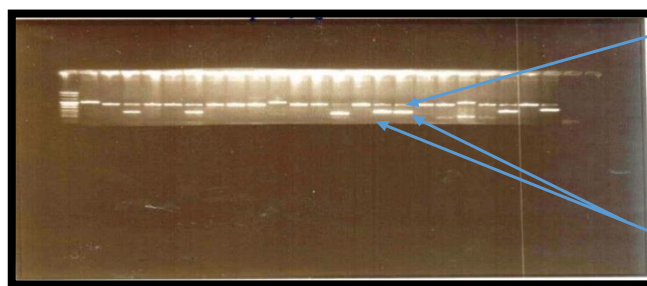
Allélique par hydrolyse de sonde Taq Man

- Typage **HLA** de classe II par **PCR - SSP**
- Typage **HLA DQ "générique"** par un mélange réactionnel et recherche des allèles.

Contenant le constituant suivant :

- PCR Master Mix
- Taq polymérase
- ADN
- H2O

Le programme d'amplification par l'électrophorèse (figure 43)



Contrôle interne

Bandes HLA  
Spécifiques

**Figure 43.** Exemple de Profil électrophorétique d'un typage HLA -DQ

### III. 19 .3. Etude Histologique

L'étude histologique est une méthode qui permet l'étude des lésions macroscopique et microscopique de Tissus prélevés sur un malade grâce à un matériel biopsique

Les biopsies doivent être effectuées lorsque les patients ne sont pas sous RSG (ingestion d'au moins 3g de gluten par jour pendant au moins deux semaines). 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 prélèvement soient réalisée lors d'une fibroscopie oesogastroduodénale (4 biopsies au niveau de la deuxième partie du duodénum et 2 au Niveau du bulbe) pour une bonne évaluation des échantillons. (Lutteri,Liège ,C.2008)

#### ✓ Principe

L'histologie en concordance avec des résultats sérologiques positifs, est considérée comme le gold standard pour le diagnostic de la MC.

- Prélèvement les échantillons à l'aide d'une pince à partie des cassettes
- Le placement des échantillons puis on les fixe dans les moules métalliques.
- On recouvre des échantillons de la partie de la cassette contenant le numéro de la pièce et on les laisse refroidir sur l'appareil.
- On met les blocs dans le congélateur à (-60 c°), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe



**✓ Techniques**

1. Le prélèvement intestinal des échantillons est accompagné avec une fiche de renseignement (non, prénom, âge, sexe, type de biopsie)

2. Mettre le prélèvement dans une cassette et le placer dans le formol dilué à 10% : pour la Fixation (conservation et immobilisation des structures cellular)

3. **Déshydratation** : déplacement les cassettes d'un baquet à un autre (automate contient 12 baquets : baquet de formol dilué à 10% pendant 1 heure 30 min).

6 baquets d'éthanal (1 heure 30 min)

1 baquets de xylène (1 heure 30 min)

1 baquets chaud de paraffine (9 heure)

**4. L'inclusion**

A pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulière le milieu d'inclusion utilisé est la paraffine.

Le prélèvement est coulé dans le moule métallique contenant de la paraffine fondue (liquide), qui infiltre alors toute la pièce.

**5. La Coupe**

Les coupes de bloc paraffine faites avec un microtome, permettent de réaliser des tranches de section (coupes) de 2 à 3 d'épaisseur, les coupes sont recueillies sur des lames de verre.

**6. Coloration**

La coloration réalisée sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation l'utilisation de l'hématoxyline éosine(HE)

**7. Le Montage**

Les coupes colorées sont montés entre lame et lamelle avec une résine synthétique.

**8. Lecture**

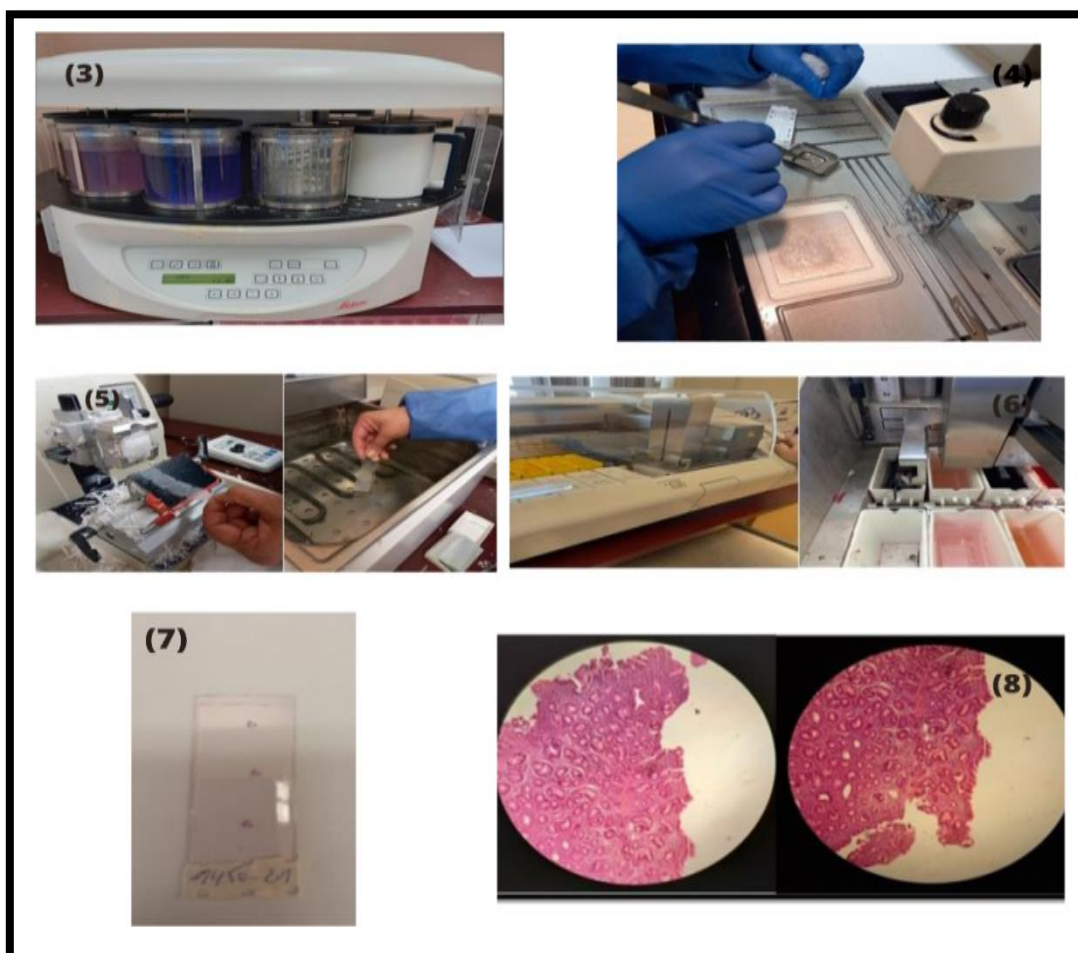
La lecture de la lame avec un microscope optique

✓ **Interprétation**

Sous microscopie optique, les observations histologiques les plus caractéristiques

Chez les patients avec un régime contenant du gluten sont :

- Atrophie villositaire
- Hyperplasie des cryptes
- Infiltration de la lamina propria par des cellules mononucléaires
- Modifications de l'épithélium, avec des anomalies structurelles des cellules épithéliales
- Infiltration intra épithéliale par des lymphocytes



**Figure 44. Technique histologique**



**Conclusion**

## **Conclusion**

L'étude que nous avons réalisée est une étude de l'aspect moléculaire biochimique et génétique de la maladie cœliaque (MC). Elle nous a permis démontrer l'intérêt des marqueurs sérologique et leur techniques de biologie moléculaire, immunoenzymatique et histologique dans le dépistage. Le diagnostic de la M.C qui est la plus fréquentes des maladies inflammatoires de l'intestin

La Présentation moléculaire de la maladie résultant de l'interaction entre les facteurs environnementaux, immunologique et génétiques qu'aucune étude à ce jour n'a tenté d'évaluer l'impact de la diversité génétique, et une étude immunogénétique sur le développement de la maladie et permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie de M. C en Algérie où elle constitue un problème de santé.

Le seul Traitement mis en place actuelle consiste en l'éviction totale du gluten dans l'alimentation de maladie. Plusieurs traitements sont actuellement à l'étude de permettre aux malades d'avoir une alternative au régime sans gluten.

L'accompagnent, nutritionnel, morale et la prise en charge des patients par des professionnels de santé a une grande importance dans la suivi de la maladie



**Références  
Bibliographique**

**Références bibliographiques**

**A**

- **Alhassan E, Yadav A, Kelly CF, Mokherje R**, Novel Nondietary Therapies for celiac diseases. *Cell Mol Gastro entérol Heptol*. 2019, 8(3) ,335-5.

**B**

- **Bonen, D.K**, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*, 2003. **124**(1): p. 140-6.
- **Bonen, D.K**, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*, 2003. **124**(1): p. 140-14
- **Berrah, Benhassine F, et chaoui N**, actualités sur la maladie coeliaque de l'enfant : Alger 9 novembre 2000 : société algérienne de pédiatrie.
- **Boudraa G**, Epidémiologie de la maladie coeliaque dans l'ouest Algérien, service de pédiatre « c » - CHU. ORAN, SPO, 12-13 mars 2010.
- **Brèves** : Traitement hors norme de la maladie coeliaque. *Revue Francophone des laboratoires* & mars 2016 : 2016 (480):16
- **Baslund. B**, et al Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis : A proof-of-concept study. *Arthritis et Reumatism*, 2005-52(9): p. 2686-2692
- **Bao, F, Bhagato &** Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Enclosc clin NAM* :22:679\_94 (2012)
- **Bruneau J, cheminant.M, Khaters, Canioni. O, Sibon.D, Trinquand. A, Mauntare E., Hermine. D, Cerf-Bensussan N, Celliers, Malamute G, et JoMolinaT** (2018) : Rôle du Pathologiste dans le diagnostic de la maladie coeliaque
- **Brown JJ; Jabri B; Dermody, S**, is A Viral Trigger For Celiac disease *Plos Pathologie* 2018 : 14(9) : 2 1007187 doi 10.1371/journal.ppat.1007181. e collection 2018 Laboratoire d'hématologie cellulaire (internet) (2020) Disponible sur <http://www.hematocall.fr/index.php/enseignemen-I-hematologie-celle-laine/ globules rouges et leur pathologie/>
- **Brown G.J**, et al. A phase I study To determine safety, Tolerability and bioactivity of Nexuax 2 in HLA-DQ2 + volunteers with celiac disease following a long-Term, strict gluten-Free diet. *Gastroenterology*. 2011, 140 (5): p. S-437-S-438

**C**

- **Cupi, M.L**, et al. Defective expression of scavenger receptors in celiac disease mucosa. *PloSone*, 2014. **9**(6): p. e100980
- **Canton, J, D. Neculai, and S. Grinstein**, Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013. **13**(9): p. 621-34.
- **Ciccocioppo, R**, et al. Increased enterocyte apoptosis and Fas-Fas ligand system in celiac disease. *Am J Clin Pathol*, 2001. **115**(4): p. 494-503.
- **Carlsson A**, Currently diagnosed cases of coeliac disease are just the top of the iceberg, *Acta paediatrica*, Oslo Nor 1992 avr 2016 : 105(4) : 346.
- **Cellier C**, maladie coeliaque faut-il dépister ? service de gastro-entérologie, hôpital européen Georges Pompidou, Paris 2012.

- **Ciccocioppo R, Kruzliak P, Gangemi GC, Pohanka M, Betti E, lauret E**, et al, the specturme of differences between childhood and adulthood, celiac desease, *Nutrients* 22 oct 2015, 7(10) :8733-51.
- **Clément B J, Lebreton C, Malamut G, Gerf, Bensussan N**, Preamble intestinale et maladie coeliaque, *Médecine des Maladies métaboliques* : 2015 :9(1) 19-26.
- **coolingue** (cite 30 avril 2020) communication orale lors des jeudis de fleurus, 18-12-2008 Disponibles sur [www.lesjedideFleuris.org](http://www.lesjedideFleuris.org) **celiac-disease-french-2016** Pdf [internet] [cite 28 avril 2020 Disponible sur <https://www.worldgastroenterology.org/userfiles/file/ghidelines/celiac-disease-French2016.pdf>
- **Cosnes, J**, Nion-Larmurier I, les manifestations de la maladie coeliaque la lettre de l'hépatogastroentérologie. 2012 : XV (6) Les manifestations de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Pathologie - Biologie*, 2013;61(3): e53-5
- **Chyderriots, Glaudel E.**, Fabien N, Lucas C., Messet L, Olsson O, Pham B.N, Maladie coeliaque : la place auto-anticorps dans le diagnostic et le suivi : 1-8/EASI (European Autoimmunity standardisations Initiative), 11/2008
- **Casella G, Orfanotti G**, Glacomantoniol, Bella CD, Crisafulli V, Villanaccs V, et al .Celiac disease and obstetrical, gynecological contribution - *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*.2016;9 (4): 241-9
- **Cosnes J**, Nion\_lamurier I. Les complications de la maladie coeliaque *Pathologie Biologie*, 2013 :61(2): 227-6
- Chyderiotis, claudel E, Fabien N, lucas C, Musseta L, Olsson O, pham B-N Maladie coeliaque: la place des auto anticorps dans le diagnostic et le souci : 1\_18 EAST (European AUTO immunity standardisation Intiature), 11/2008.
- Chap 9. Fondamentai-pathologie-digestive-octobre 2014 Pdf [internet] [cité 10 avril 2020] Disponible sur: [https://www.snage.org/stites/default/files/SNE\\_GF/Formation/chap9.Fondamateurpathologie digestive Octobre 2014 - Pdf](https://www.snage.org/stites/default/files/SNE_GF/Formation/chap9.Fondamateurpathologie digestive Octobre 2014 - Pdf)
- **cegna M. Le régime sans gluten : difficultés du suivi** *Archives de Pédiatrie*. 2006; 13 (6):576-8
- **Cerf-Bensussan, N**, et al., **oral proteases** : a new approach to managing coeliac disease .*Gut*, 2007-56(2):P. 157-160
- Cario, E. and D.K. Podolsky, Differential alteration in intestinal epithelial cell expression oftoll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun*, 2000. **68**(12): p. 7010-7.

## D

- **Donnars F**, phiopathologie de la maladie coeliaque, diagnostic chez l'enfant et chez l'adulte.
- **Dowd B, Walker- Smith J, Samuel Gee, Aretaeus, and the colic effection.***Br Med J*, 1974 :2 (5909) 45-7.
- **Deluzanche C. PCR** [Internet]. Feature [Cité 30 avril 2020]. Disponible sur <http://www.futura-sciences.com/santes/difinitions/genetique-psr-311>
- **De Re V, Magris R, Cannizzaro R**, New Insights into Pathogenesis - of celiac Disease, *Frond med* 2017: 4:437
- **Disabatina. A**, et al. The function of Tissue Transglutaminase in Celiac disease. *Autoimmunity reviews*, 2012,11 (10), p.746-753

## E

- **Elli L , Branchi F, Tomba L, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al**, diagnosis of gluten related disorders : celiac disease, wheat allergy non celiac gluten sensitivity WJG 2015 : 21(23).

## F

- **Fukata, M. and M. Arditi**, The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation. *Mucosal Immunol*, 2013. **6**(3): p. 451-63.
- **Fayet L., que x.e, Bouteloup C**, le régime sans gluten : les points pratiques *Nutrition clinique et métabolisme* sept 2011 **25**(3): 196-8
- **Fasano.A** , et al. ,**Zonulin** , a newly discovered modulator of intestinal perméabilité , and its expression in coeliac disease . *The lancet* 200 **355** (9214) :P.1518-1519

## G

- **Gaiog, Ciccocioppo R, Zoli G, Giorgio R, Volta U**, Thérapeutique options for coliac disease, what else beyond gluten-free diet ? *Digestive and liver Disease* 2020, **52**(2), 1307.
- Gliadan- and- gluten- le aky-gut- pong :(internet) 2020 scoazec.jy .Cadiot .G ,Galmiche .JP ,Matuchansky,Mignon .M,2005
- Gluten chemistry and functionality [internet] food science tool, 18 disponible sur : <http://cwsimons.com/gluten-chemistry-and-functionality>.
- **Godat S, Velin D, Aubert V, Ngdegager A**, Schoepfer et Maillard M, 2013, maladie coeliaque, état des lieux *rev med/ suisse* **9** :1584-1589. [http://www.inra.fr/ciacy/content/download/3657/36011/file/vol19-arronPDFwjg201521\(23\)](http://www.inra.fr/ciacy/content/download/3657/36011/file/vol19-arronPDFwjg201521(23))
- **Garo G, volta U, sapone A**, leffler DA, De Giorgio R, Catassic et al. Celiac disease a comprehensive Gurrentreview. *BMC med* 2019: **17** (1): 142
- **Gristo forest, Indrio F**, Mincellov L, de Angelis M, Francavilla.R, Probiotics in Celiac disease. *Nutrients* 2018 **10** (12) :1824

## H

- Hugot, J.-P., et al., Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. **411**(6837): p. 599.

## J

- **Janatuinen, E.K** , Kemppainen TA, Pi Karainen P.H. celleic; Delabesse E, Helmen C.etal: *Gastroenterology* 2001:120 Treated with a gluten-Free *Gastroentérology*: 1526-1540
- **Junker, Y**, et al. M2022 gliadin activates monocytes, macrophages and dendritic cells in vitroand in vivo via Toll like receptor 4. *Gastroenterology*, 2009. **136**(5): p. A-468.

## K

- **Kupferss, Jabri D**, Celiac disease pathophysiology, *Gastrointest, endosclim Nam*, 2012 : **22**(4), 60 (10) 2016.
- **kupferss., Jabri B**. Celiac Disease Pathophysiology *Gastrointest Endosc clin N Am*. 2012: **22**(4)=639-60



- **Keech, C.L.**, et al. 355 immune Tolerance Induced By peptide immer in therapy in An HLA-DQ2- Dependent Mouse Model of gluten Immunity Gastroenterology, 2009, 136(5):pA\_57
- **Kalliomaki, M.**, et al. Expression of microbiota, Toll-like receptors, and their regulators in the small intestinal mucosa in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012. **54**(6): p. 727-32.

## **L**

- La maladie coeliaque, pratique professionnelle au service diététique dans les hôpitaux civils de Colmar 2007.
- **Laadhar, Kallel Sellami M, Maherzi A, Maknis, Ben Hariz M**, Intérêt des tests rapides au doigt du GFHGNP 37, 2009.
- Le « sans gluten » dans nos assiettes (internet).(cité 5 sept 2020) disponible sur ;<http://www.goole.com/url Sa=D et q=http://www.laboratoire> .
- Le gluten [Internet] (cité 22 août 2019) disponible sur :<http://www.inra.fr/ciacy/content/download/3657/file/vol19-5-Brron.pdf> wjg 2015 :21(23)
- **Lerner A, O'Brayan T, Matthias T** , Navigating the Gluten free 300 m, the darkside of gluten free diet, front pediatre, 2019, 15 :7 :414 doi :10-3389/Feed, 2019.00414.collection 2019.
- Les lieux-gluten web pages 1 pdf [Internet][cité 25 juill 2019] disponible sur ;<http://alimentationsanté.org/wp.content/uploads/2016/11/2016>
- **Lioger b, machet mc, machet I**, 2010 dermatites herpétiforme médicale, presse médicale, maladie buleuses auto-immune 39 (10), 1042-1048.
- [Lesaryes.com/lescuyer-blog/download/Pdf/post-id/156/tust=1599413820000000etusg=aovvaw3otwbvdgmcbzbtwkilyxkethh=fretsource=gmail](http://lesaryes.com/lescuyer-blog/download/Pdf/post-id/156/tust=1599413820000000etusg=aovvaw3otwbvdgmcbzbtwkilyxkethh=fretsource=gmail).
- Laboratoire d'anatomie pathologie du CFB de Caen et CHPC de Cherbourg anabile-we-be Than.com
- **Lie B. A., et al** 1999. A gene telomeric of the HLA class I region is involved in predisposition to both type I diabetes and coeliac disease Tissue Antigens :54: 162\_168 et Leeor P., Howard A (2009); Infection association coeliac disease Review article Autoimmunity Review 18 (4) : 316-319.
- **Lu dvigsson J-f, Leffler. D-A, Bai J, Blagi F, Fassno A, Green P** il et als The oslo définition for celiac disease and related terms. GUT, 2013 :62 (1): 43-42.

## **M**

- Maladie coeliaque, enfin un traitement ? Revue Francophone des laboratoires 2018, 506, 10.
- **Malamut G, Meesse B, cellier C, cerf-Bensussan N**, la maladie coeliaque en 2009 : un future sans régime-Gastroentérologie clinique et biologique .2009 :33/8-9 : 635-47.
- **Moodies S, et Ceclitria P**. Maladie coeliaque : facteurs génétique et presentation des antigènes acta endoscopia : volume 31-N°3-2001 :255-264
- **Mazighi M. L. Khaine M.E**: Régime sans gluten / SAIDAL, Santé Numéro 8 3ème Trimestre 2010: 25-27

- **Martinelli b.P, Troncone R, Paparou F, Torrea P, Trapanesea E. Farnoa C, Lambert A., Budillon G., Nardonec, Grecoa L.** Signes clinique and unfavorable outcome of pregnancy. *Cut* 2000;46:332-335
- **Maladie coeliaque** : une des formes les plus fréquentes de malabsorption, 2009
- **Manno M.** Maladie coeliaque. *La Fondation pour l'éducation médicale continue* 13 (6): 1-18 Mai 2005.

## N

- **Necator americanus** (internet) (cité 28 aout 2020) disponible [http://www.inrs.fr/babas/baobonsf/\(alldocparref\)/factoramericanus?opendocumentantformat=print](http://www.inrs.fr/babas/baobonsf/(alldocparref)/factoramericanus?opendocumentantformat=print).
- **Niland B, Cash BD,** Health Benefits and adverse Effect, of Gluten free-in non celiac disease patients, *Gastroentérol Hepatol (NY)* 2018, 14 (2), 82-91.
- **Niland B, LaskBD,** Health Benefets and adverse Effects of a Gluten – Free Diet in npr celiac Diseases patients. *Gastro mterol Hepatol (NY)* 2018, 14(2) 82-91.

## O

- **Ogura, Y,** et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. **411**(6837): p. 603-6.
- **Oxentenko AS,** Rubio-taia A, celiac disease, *Mayo clinic proceedings* 2019 :94 (12) :2556-71
- **Olives jean pierre:** Maladie coeliaque :nouvelle perspectives: 9 (2) 54 p [Document : 12 p] (40 ref) pp. 87\_88 (page (s) Articles) 2006.

## P

- **Pinier M,** une nouvelle stratigie de traitement de la maladie coeliaque sur les polymère séquestrants : 1-14, faculté de pharmacie ; université de montréal, canada 2010.
- Protéiens alimentaire, les prolamines [internet] [cité 28 aout 2019] disponible sur <http://biochimie-agro-univ-lille1.fr/proténes/co/CH3-I-K/gmail>
- **Pincer, M.** et al, polymeric binders suppress gliadin-induced Toxicity in the intestinal epithélium. *Gastroenterology*2009.136 (1) :p. 288-98

## Q

- **Qantin F, page F, Grosle bailey E, Jolibios E, Des peyroux S, et pkhbi J.** recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque, diagnostique suivi de l'observance du régime sans gluten : 1-99. Service de l'observance évaluation des actes professionnels, Haute autorité de santé(HAS), France, 2007.

## R

- **Rashid M, Lee J.** Tests sérologiques dans la maladie coeliaque *Can Fam Physician.* jam 2016: 62(1): 211-7. **lutteriL, liège C.** Marqueurs sérologiques de la maladie
- **Rasquin H : le lymphome** malin T Compliquant la maladie coeliaque à propos de deux cas, *Universite Henri Poincase Nany I ,France* 2002

## S

- **Savill, J.**, et al. Thrombospondin cooperates with CD36 and the vitronectin receptor in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis. *J Clin Invest*, 1992. **90**(4): p. 1513-22.
- **Silva, M.T.**, Secondary necrosis: the natural outcome of the complete apoptotic program. *FEBS Lett*, 2010. **584**(22): p. 4491-9.
- **Santin, I.**, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) gene polymorphisms in celiac disease. *HLA*, 2007.**70**(6): p. 495-498.
- **Schalk K, Lexhaller B, Koehler P, Scherf K.A**, isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials ; sestak K, editeur Plosone, 2017, 12(2), e01728.
- **Shewry P-R ; Popineau Y, Lafiandra D, Belton P**, 2000 wheat gluten subunits and dough elasticity, Findings of the euro wheat project. *Trends food sci, Techno* 11(12), 433,441.
- **schiblia S, spalinger J,j Ny degge A**, mise à jour des recommandations pour le diagnostic de la maladie coeliaque (ESPGHAN 2012)
- **Sabbah, A.**, et al., Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat Immunol*, 2009. **10**(10): p. 1073-80.

## T

- **Takeda, K. and S. Akira**, Toll-like receptors in innate immunity. *International immunology*, 2005. **17**(1): p. 1-14.
- **Thomas, K.E.**, et al., Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in Celiac disease. *The Journal of Immunology*, 2006. **176**(4): p. 2512-2521.
- **Thompson T.** (2008) the gluten-free nutrition guide. MC graw-hill edition, usa, 245 p.

## V

- **Volta U, Villanacci V** .2011 : celiac disease : diagnostic criteria in progress *Cell Mol Immunol* 8 (2) 96 102 doi : 10.1038/cmi.2010.64, Epub Jan 31, Review. *PudMed PMID* 21278763.
- **Verkarre V, Brousse N**, le diagnostic histologique de la maladie coeliaque *pathologie* 2013 :61 (2) et 13-9
- **Vahedi k, Booknik, yet Matuchansky.** ( (2001). *Maladie coeliaque de Gastroentérologie clinique et Biologique*, 25(02) : : 485-494
- **Vermeire, S.**, Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2006. **24**(s3): p. 2-10.

## W

- **Westerholm-Ormio, M.**, et al., Infiltration of Foxp3- and Toll-like receptor-4-positive cells in the intestines of children with food allergy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2010. **50**(4): p. 367-376.

- **weber A-l., maladie coeliaque** : Physiopathologie et Trontement” Guide de conseils pourlepharmacien d'officine “ Faculte de Pharmacie, Universite de Corrame France. 2012
- **WGO** (world gastro enterology. Organisation) pratice Guide lines la maladie coeliaque : 1-21.







**Y**


- **Y Cardiot G, G Glamiche J P, Matuchansky, Mignon M.** 2005 cpitérologie, digestifs : aspects cellulaire et moléculaire gastro-intérologie, titre de la revue : 358 :253260.
- **yahiaoui F.** BelghanemF, et Bousselouba : Dépistage de la maladie coeliaque chez l'adulte: 1ér journée nationale de Formation continue en hépato-gastro-entérologie : Hôpital central de l'armée, Algérie 2012






# **Annexes**

**Annexe 1 :** Aliments autorisés (avec ou sans contrôle de teneur en gluten au préalable), interdits en cas de troubles liés au gluten

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<b>Laits, produits laitiers</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT</li> <li>Lait de chèvre et brebis</li> <li>Lait fermenté nature</li> <li>Préparations à base de soja nature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laits parfumés</li> <li>Préparations à base de soja parfumé</li> </ul>	
<b>Dérivés du lait</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaourts, suisses « nature » et aromatisés</li> <li>Fromage blanc « nature » et aromatisé</li> <li>fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaourts aux fruits</li> <li>Yaourts au soja</li> <li>Desserts frais lactés</li> <li>Fromages à tartiner</li> <li>Fromages à moisissures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desserts lactés à base de céréales et muesli</li> <li>Fromages panés</li> </ul>
<b>Viandes</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fraîches</li> <li>Surgelées au naturel</li> <li>Conserves au naturel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuisinées : du traiteur, surgelées ou en conserve</li> <li>Viandes hachées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quenelles</li> <li>Viandes panées, en croûte</li> </ul>
<b>Charcuteries</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jambonneau non pané, bacon</li> <li>Poitrine salée fumée ou non</li> <li>Lardons</li> <li>Industrielles : rillettes de canard, d'ole, confit de foie gras au naturel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jambon blanc (ou épaule) de porc, jambon cru</li> <li>Pâtés et galantines</li> <li>Chorizo, cervelas, salami</li> <li>Farce charcutière</li> <li>Boudin noir et blanc</li> <li>Purée et mousse de foie gras</li> <li>Saucissons, saucisses séchées</li> <li>Autres rillettes</li> <li>Charcuteries de volailles</li> <li>Autres charcuteries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jambonneau pané</li> <li>Pâté en croûte, friand, quiche, bouchée à la reine</li> <li>Charcuteries panées</li> </ul>
<b>Produits de la mer</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poissons frais, salés, fumés</li> <li>Tous les poissons surgelés au naturel</li> <li>Poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc</li> <li>Crustacés, mollusques « nature »</li> <li>Tous les œufs de poisson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surimi</li> <li>Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, du commerce ou surgelés)</li> <li>Beurre de poisson et de crustacés, tarama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poissons panés, fumés et panés</li> <li>Quenelles</li> <li>Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer</li> </ul>
<b>Œufs</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tous autorisés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Omelette du commerce</li> <li>Œufs en gelée</li> </ul>	


GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<b>Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide</li> <li>• Féculé de pommes de terre</li> <li>• Riz et ses dérivés, crème de riz, semoule de riz</li> <li>• Farine, pain, biscottes, biscuits, viennoiseries, pâtes, et autres spécialités SANS GLUTEN</li> <li>• Légumes secs : frais, en conserve au naturel, surgelés au naturel, farine de légumes secs (pure)</li> <li>• Soja et farine de soja (pure)</li> <li>• Châtaignes et leurs farines (pures)</li> <li>• Maïs et dérivés : féculé de maïs, flan de maïs, semoule, grains</li> <li>• Sarrasin (blé noir) et farine pure, galettes pures faites maison</li> <li>• Millet et dérivés : semoule</li> <li>• Manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca, sorgho</li> <li>• Arrow-root (dictame)</li> <li>• Igname</li> <li>• Patate douce</li> <li>• Topinambour</li> <li>• Fruits à pain</li> <li>• Quinoa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pommes de terre cuisinées du commerce, en boîte ou surgelées</li> <li>• Pommes dauphines</li> <li>• Pommes noisettes, frites (surgelées)</li> <li>• Ragoût et gratin de pommes de terre</li> <li>• Autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées ou en conserve)</li> <li>• Chips, purée en flocons</li> <li>• Galettes du commerce et des crêperies à base de riz, millet et sarrasin</li> <li>• Céréales soufflées à base de maïs, de riz (pétales de maïs, riz soufflé...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blé (froment) et ses dérivés : farine, féculé de blé, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannelloni, ravioli, pain ordinaire, complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, aux noix, au chocolat, viennois...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, pain grillé, croûtons etc... gâteaux secs sucrés, gâteaux secs (biscuits apéritif), pâtisseries, préparations pour pâtisserie, chapelure, pain azyme, pâtes surgelées ou en boîte pour tarte, galettes du commerce et des crêperies à base de blé</li> <li>• Orge et ses dérivés : farine, orge perlée, orge mondée, malt</li> <li>• Seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices</li> <li>• Céréales soufflées contenant des céréales incompatibles (muesli, blé soufflé...)</li> <li>• Épeautre, kamut®, triticale</li> <li>• Avoine® et ses dérivés : flocons, céréales...</li> </ul>

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<b>Boissons</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau du robinet</li> <li>• Eaux minérales ou de source</li> <li>• Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, soda au cola...</li> <li>• Vins, alcools (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bière</li> <li>• Panaché</li> <li>• Boissons déshydratées</li> </ul>	
<b>Divers</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiments nature</li> <li>• Fines herbes</li> <li>• Épices pures sans mélange</li> <li>• Levure de boulanger</li> <li>• Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé, mélange café</li> <li>• Chicorée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiments préparés</li> <li>• Aides-culinaires (bouillon de légumes déshydratés, fond de sauce...)</li> <li>• Moutarde</li> <li>• Levure chimique</li> <li>• Autres épices</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hosties</li> </ul>

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<b>Légumes</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les légumes verts : frais, surgelés nature, en conserve nature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés</li> <li>Potage et soupe en sachet ou en boîte</li> </ul>	
<b>Fruits frais</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tous autorisés : fruits, en conserve nature, surgelés nature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fruits confits</li> <li>Figues sèches en vrac</li> <li>Desserts à base de fruits</li> </ul>	
<b>Fruits oléagineux</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches, sésame : frais ou grillés « nature »</li> <li>Olives, avocat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fruits oléagineux autres que « nature »</li> <li>Mélange de fruits secs</li> </ul>	
<b>Corps gras</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beurre, huile, crème fraîche, saindoux, suif, graisse d'olive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Matières grasses allégées</li> <li>Margarine</li> <li>Sauces</li> </ul>	
<b>Sucres et produits sucrés</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sucre de betterave, de canne (blanc et roux), caramel liquide</li> <li>Miel, confiture et gelées pur fruit, pur sucre</li> <li>Cacao pur</li> <li>Sorbets de fruits</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sucre glace, sucre vanillé</li> <li>Crèmes de marrons, pâtes de fruits</li> <li>Dragées</li> <li>Nougats</li> <li>Bonbons, chewing-gums</li> <li>Poudres instantanées pour petits-déjeuners</li> <li>Pâtes à tartiner</li> <li>Pâtes d'amandes</li> <li>Autres chocolats et irlandaises</li> <li>Desserts glacés</li> <li>Préparations industrielles en poudre pour desserts lactés (crème, flan, entremets)</li> <li>Entremets en boîte</li> <li>Décorations pour gâteaux</li> <li>Autres produits sucrés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cornets de glace</li> </ul>



Annexe 2 : Notice d'utilisation de l'autotest GLUTEN AAZ




**NOTICE D'UTILISATION**

- autotest GLUTEN® est un autotest de dépistage de la maladie cœliaque sur un prélèvement de sang obtenu au bout du doigt.
- autotest GLUTEN® est un dispositif de diagnostic in vitro à usage unique.
- autotest GLUTEN® est destiné à une utilisation par des particuliers dans un cadre privé.
- Lisez attentivement et complètement la notice d'utilisation avant de commencer le test.
- Faites le test dans un endroit bien éclairé. Munissez-vous d'une montre ou d'un chronomètre.

### ÉTAPES

#### ÉTAPÉ 1


1. Ouvrez le sachet **A** et sortez la cassette test **B**. Posez-la sur une surface plane et propre.



#### ÉTAPÉ 2


1. Lavez vous les mains au savon et à l'eau chaude, puis séchez les avant de passer à l'étape suivante.

2. Sortez la lingette désinfectante **F** de son sachet, désinfectez le bout du doigt et attendez que votre doigt sèche.



#### ÉTAPÉ 3


1. Prenez le tube capillaire **E** et placez-le horizontalement dans la goutte de sang jusqu'à ce qu'il soit complètement rempli.



#### ÉTAPÉ 3 (suite)

3. Agitez par retournement le flacon de diluant **C** plusieurs fois jusqu'à ce que le sang du tube capillaire **E** soit complètement mélangé avec le diluant.

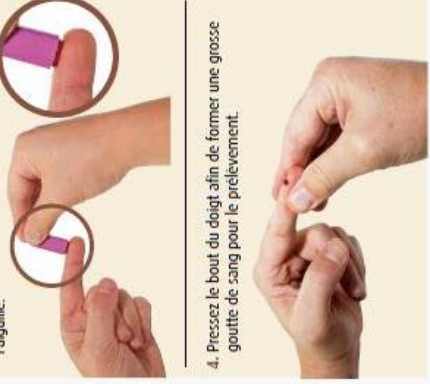
4. Enlevez à nouveau le capuchon du flacon de diluant **C** et prélevez l'échantillon dilué à l'aide de la pipette **D** en pressant sa poire.



#### ÉTAPÉ 2 (suite)


3. Prenez l'autopiqueur **G** et enlevez son capuchon transparent. Appliquez sa face rouge sur votre doigt et appuyez fortement jusqu'à sentir la pénétration de l'aiguille.

4. Pressez le bout du doigt afin de former une grosse goutte de sang pour le prélèvement.



#### ÉTAPÉ 3 (suite)


5. Placez la pipette **D** à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt **B** de la cassette test **B**.




#### ÉTAPÉ 4

1. Notez l'heure et attendez 5 minutes avant de lire le résultat.

2. Appliquez le pansement **I**.



### CONTENU DU KIT



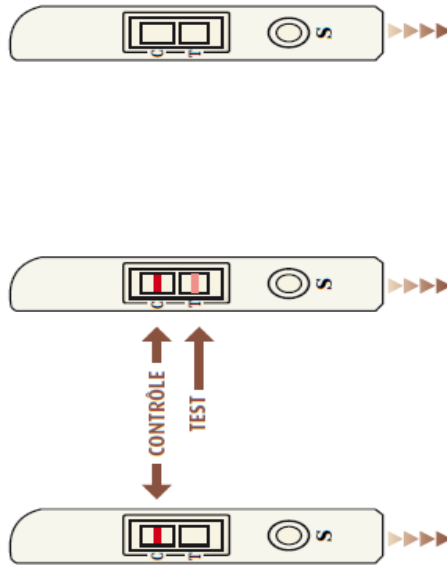
- Sachet **A**
- Cassette test **B**
- Flacon de diluant **C**
- Tube plastique **D** contenant un tube capillaire en verre **E**
- Pipette **E**
- Autopiqueur **G**
- Pansement **I**
- Lingette désinfectante **F**

AAZ.AA.09-A (02/19) (F) - Notice d'utilisation autotest GLUTEN®

**ÉTAPE 5 : LECTURE DU RÉSULTAT DE L'AUTOTEST**

**UNE BANDE PRÉSENTE :**  
la bande contrôle.  
La bande peut être claire ou foncée.

**DEUX BANDES PRÉSENTES :**  
la bande contrôle et la bande test.  
L'une des 2 bandes peut être plus claire ou plus foncée que l'autre.



**VOIRE AUTOTEST EST NÉGATIF**

**VOUS N'AVEZ PROBABLEMENT PAS LA MALADIE CŒLIACQUE**  
Le test indique qu'il n'y a pas d'anticorps anti-transglutaminase Iga\* dans le sang examiné.  
La suspicion de la maladie cœliaque peut pratiquement être éliminée.  
Si les douleurs gastrointestinales persistent, consultez votre médecin.

**VOIRE AUTOTEST EST POSITIF**

**VOUS AVEZ PROBABLEMENT LA MALADIE CŒLIACQUE**  
1. **CONSULTEZ UN MÉDECIN** dès que possible et informez-le que vous venez de faire l'autotest GLUTEN® et que votre résultat est positif.  
2. Le résultat de votre autotest devra être confirmé par un test de confirmation en laboratoire.  
3. Vous ne devez pas commencer de régime sans gluten avant que votre médecin ait reçu le résultat des tests de confirmation. C'est lui qui confirmera le diagnostic et prescrira le régime sans gluten.

**VOIRE AUTOTEST N'EST PAS CONCLUANT OU INVALIDE**

**CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN**  
Deux cas de figures possibles :  
1<sup>er</sup> cas : vous présentez peut-être un déficit en Iga\* totales\*\* - Vous ne pouvez pas être dépisté par autotest GLUTEN®.  
2<sup>ème</sup> cas : il se peut que vous ayez fait une erreur de manipulation ou que le test n'ait pas fonctionné. Votre test est alors invalide.

\*Iga : Immunoglobulines A

\*\* L'incidence de la déficience en Iga\* totales dans la population générale est inférieure à 0,5%. Cette déficience est dans la plupart des cas asymptomatique.

Si votre autotest ne correspond à aucun des cas présentés ici, votre résultat est invalide.

Les auto-tests utilisés peuvent être considérés par vos autorités locales comme des dispositifs médicaux. Afin de réduire le risque de blessure avec les dispositifs, utilisez, respectez les recommandations locales pour leur élimination. Adressez-vous à votre pharmacien. Plus d'informations sur [www.autotest-sante.com](http://www.autotest-sante.com)

**Pour toute question sur la maladie cœliaque, vous pouvez consulter le site de l'Association Française des Intolérants au Gluten sur [afdiag.fr](http://afdiag.fr)**



**PRINCIPE ET PERFORMANCES DU TEST**

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune de l'intestin déclenchée par la consommation de gluten. Cette dernière se manifeste par différents symptômes : diarrhées, fatigue, douleurs abdominales, amaigrissement, anémie... En cas de doute sur la raison de vos symptômes, dépistez-vous et faites confirmer le diagnostic par votre médecin avant de commencer un régime sans gluten ou de modifier vos habitudes alimentaires.

Autotest GLUTEN® est un autotest de dépistage de la maladie cœliaque mais le diagnostic définitif devra être porté, après test de confirmation, par un médecin.

En cas de maladie cœliaque, un anticorps spécifique est trouvé dans le sang du patient : l'anticorps anti-transglutaminase Iga. C'est ce marqueur qui est détecté et qui positive la ligne T.

Des faux négatifs (environ 2% des malades cœliaques) retrouvés aussi bien avec les tests de laboratoire usuels qu'avec les tests rapides de première génération sont dus à un déficit en Iga\* totales. C'est pour remédier à ce défaut qu'Autotest GLUTEN® deuxième génération a été conçu. Ce déficit en Iga\* totales est mis en évidence par l'absence de bande de contrôle C. Dans ce cas, votre médecin prescrira un dosage des Iga\* anti-transglutaminase en laboratoire.

L'ESPÉRIENCE (Société Européenne Pédiatrique de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Nutrition) suggère que le dosage des Iga\* totales soit fait en première intention. Pendant un régime alimentaire sans gluten, le niveau d'auto-anticorps de la maladie cœliaque va diminuer et deviendra indétectable au plus tard 6 mois après le changement de régime. Par conséquent, vous aurez un résultat de test négatif si vous suivez un régime sans gluten.

Ainsi Autotest GLUTEN® est un bon outil pour le contrôle de l'observance d'un régime sans gluten mis en place suivant les instructions d'un médecin chez les patients atteints de maladie cœliaque.

Etude de la sensibilité et de la spécificité du test\*\*\* : par rapport au test de laboratoire, la sensibilité est de 95,7% et la spécificité de 97,1%. La concordance de lecture des résultats des tests rapides a été de 100% entre deux investigateurs. Le test montre une valeur prédictive positive (VPP) de 100% chez les 44 patients positifs avec le test rapide ayant accepté de subir une biopsie intestinale. Ces patients présentaient tous des lésions de la muqueuse du duodénum typiques de la maladie cœliaque.

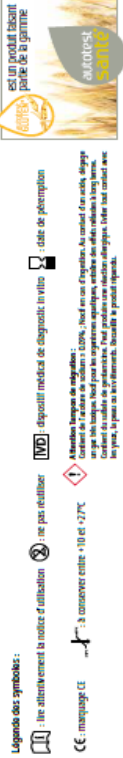
Fiabilité : l'étude de praticabilité de cet autotest par des personnes profanes a montré que plus de 98% des participants ayant manipulé cet autotest obtiennent un résultat interprétable.

\*\*\*Etude réalisée sur 150 échantillons de patients comparés avec un test de laboratoire (REBIUNO et al. Alimentaire pharmacology & Therapeutics)

**PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE**

- 1 Si les instructions d'utilisation ne sont pas suivies correctement, les résultats du test peuvent être faux.
  - 1 Ne pas utiliser le test si la pochette en aluminium est abîmée.
  - 1 Lorsque la pochette en aluminium est ouverte, vous devez effectuer le test dans un délai de 20 minutes.
- 1 Si un régime sans gluten est déjà en cours, le test peut être faussement négatif.
  - 1 Le flacon de diluant contient 0,09 % d'azote de sodium.
  - 1 Entrez le contact avec la peau. Ne pas avaler!
- 1 Un diagnostic définitif doit être fait seulement par un médecin, en conjonction avec les symptômes cliniques.
  - 1 Tous les constituants de ce test sont prévus seulement pour ce test.
  - 1 Ne pas réutiliser le test ou les accessoires.
- 1 L'incidence du déficit en Iga\* totales est d'environ 2 % chez les patients atteints de la maladie. Les patients ayant un déficit en Iga\* totales ne peuvent pas être diagnostiqués par Autotest GLUTEN®.
  - 1 Ne pas commencer un régime sans gluten sans consulter un médecin.
  - 1 Ne pas utiliser le test après la date d'expiration.
  - 1 Ne pas mélanger les contenus provenant de lots différents.
  - 1 Garder Autotest GLUTEN® hors de portée des enfants.

Des informations complémentaires et une vidéo de démonstration sont disponibles sur [www.autotest-sante.com](http://www.autotest-sante.com)



Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.

Autotest GLUTEN® est un produit dérivé d'un produit agricole issu de la gamme Autotest Sante.



# Résumés

**Étude biochimique et génétique de la maladie cœliaque (MC) : aspects moléculaires.**

**Résumé**

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune inflammatoire (MAI) de l'intestin, grêle strictement dépendante d'une exposition au gluten des céréales et survenant chez les sujets génétiquement prédisposés. La présentation moléculaire, génétique de cette maladie est caractérisée par la présence d'auto-anticorps au niveau sérique et par une inflammation chronique de l'intestin grêle, aboutissant à une atrophie villositaire, responsable d'un syndrome de malabsorption. Son association avec les molécules HLA-DQ2 ou DQ8 (Human Leucocytes- Antigen) a confirmé la responsabilité des facteurs génétiques qui interviennent dans le déclenchement du processus auto-immune. Nous avons réalisé une étude descriptive théorique de l'aspect moléculaire biochimique et les modifications génétiques au niveau de site actif des enzymes protéique du gluten avec la capacité des peptides déclenchant une réponse immune responsable des lésions intestinales. Différents marqueurs sérologique (EMA : anti-endomysium, ATG : anti-transglutaminase, AGA : anti-gliadine) avec typage des molécules : HLA-DQ2, DQ8) par des techniques immunoenzymatique et de biologie moléculaire (PCR ,PCR-SS-P) est nécessaire. Sans oublier l'intérêt de la biopsie duodénale qui est l'examen de référence. Une bonne réponse au régime sans gluten (RSG) est d'ordre majeur pour éliminer un lymphome T intestinale.

**Mots-clés :** Maladie Cœliaque, Gluten, Anti-transglutaminase , Anti-gliadine ,Anti-endomysium , HLA-DQ2 ,HLA-DQ8 , PCR ,PCR-SS-P. .

**Biochemical and genetic study of celiac disease (CD): molecular aspects.**

**Abstract**

Celiac disease (CD) is an inflammatory autoimmune disease (AID) of the small intestine, strictly dependent on exposure to cereal gluten and occurring in genetically predisposed subjects. The molecular, genetic presentation of this disease is characterized by the presence of auto-antibodies at the serum level and by chronic inflammation of the small intestine, leading to villous atrophy, responsible for a malabsorption syndrome. Its association with HLA-DQ2 or DQ8 molecules (Human Leukocytes- Antigen) confirmed the responsibility of genetic factors that mediate the triggering of the autoimmune process. We carried out a theoretical descriptive study of the biochemical molecular aspect and the genetic modifications at the level of the active site of gluten protein enzymes with the ability of peptides to trigger an immune response responsible for intestinal lesions. Different serological markers (EMA: anti-endomysium, ATG: anti-transglutaminase, AGA: anti-gliadin) with typing of molecules: HLA-DQ2, DQ8) by immunoenzymatic and molecular biology techniques (PCR, PCR-SS-R) is necessary. Without forgetting the interest of the duodenal biopsy which is the reference examination. A good response to the gluten-free diet (GFR) is of major importance in eliminating intestinal T-cell lymphoma.

**Keywords:** Celiac Disease, Gluten, Anti-transglutaminase, Anti-gliadin, Anti-endomysium, HLA-DQ2, HLA-DQ8, PCR, PCR-

الدراسة البيوكيميائية والوراثية لمرض الاضطرابات الهضمية: الجوانب الجزيئية.

ملخص

الداء البطني (CD) هو مرض مناعي ذاتي التهابي (AID) للأمعاء الدقيقة ، ويعتمد بشكل صارم على التعرض لغلوتين الحبوب ويحدث في الأشخاص المعرضين للوراثة. يتميز العرض الجزيئي والوراثي لهذا المرض بوجود الأجسام المضادة الذاتية في مستوى المصل والالتهاب المزمن للأمعاء الدقيقة ، مما يؤدي إلى ضمور الزغابات ، المسؤول عن متلازمة سوء الامتصاص. أكد ارتباطه بجزيئات HLA-DQ2 أو DQ8 (الكريات البيض البشرية-المستضد) مسؤولية العوامل الوراثية التي تتوسط في تحفيز عملية المناعة الذاتية. أجرينا دراسة وصفية نظرية وعملية للجانب الجزيئي الكيميائي الحيوي والتعديلات الجينية على مستوى الموقع النشط لأنزيمات بروتين الغلوتين مع قدرة الببتيدات على تحفيز الاستجابة المناعية المسؤولة عن الآفات المعوية. تعد الواسمات المصلية المختلفة (EMA: anti-endomysium ، ATG: anti-transglutaminase ، AGA: anti-gliadin) مع تصنيف الجزيئات: HLA-DQ2 ، DQ8) عن طريق تقنيات البيولوجيا المناعية والجزيئية (PCR ، PCR-SS-P) ضرورية . دون إغفال مصلحة خزعة الاثني عشر وهي الفحص المرجعي. تعتبر الاستجابة الجيدة للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين (GFR) ذات أهمية كبيرة في القضاء على سرطان الغدد الليمفاوية التائية المعوية.

**الكلمات الرئيسية:** مرض الاضطرابات الهضمية ، الغلوتين ، مضاد ترانسجلوتاميناز ، مضاد الجلادين ، مضاد للاندوميسيوم

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : NEMMOUR Lyliia  
REGAGBA Nafissa

## Étude biochimique et génétique de la maladie cœliaque (MC) : aspects moléculaires

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

### Résumé

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune inflammatoire (MAI) de l'intestin, grêle strictement dépendante d'une exposition au gluten des céréales et survenant chez les sujets génétiquement prédisposés. La présentation moléculaire, génétique de cette maladie est caractérisée par la présence d'auto-anticorps au niveau sérique et par une inflammation chronique de l'intestin grêle, aboutissant à une atrophie villositaire, responsable d'un syndrome de malabsorption. Son association avec les molécules HLA-DQ2 ou DQ8 (Human Leucocytes- Antigen) a confirmé la responsabilité des facteurs génétiques qui interviennent dans le déclenchement du processus auto-immune. Nous avons réalisé une étude descriptive théorique de l'aspect moléculaire biochimique et les modifications génétiques au niveau de site actif des enzymes protéique du gluten avec la capacité des peptides déclenchant une réponse immune responsable des lésions intestinales. Différents marqueurs sérologique (EMA : anti-endomysium, ATG : anti-transglutaminase, AGA : anti-gliadine) avec typage des molécules : HLA-DQ2, DQ8) par des techniques immunoenzymatique et de biologie moléculaire (PCR, PCR-SS-P) est nécessaire. Sans oublier l'intérêt de la biopsie duodénale qui est l'examen de référence. Une bonne réponse au régime sans gluten (RSG) est d'ordre majeur pour éliminer un lymphome T intestinale.

**Mots-clés :** Maladie Cœliaque, Gluten, Anti-transglutaminase , Anti-gliadine, Anti-endomysium, HLA-DQ2, HLA-DQ8 , PCR ,PCR-SS-P .

**Laboratoires de recherche : Substances Naturelles, Molécules bioactives et Applications Biotechnologiques.**

**Encadrant :** Dr. ARHAB Rabah (Pr. Université Ou m EL Bouaghi ).

**Examineurs :** Dr. BOULEHROUF Khaled (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  
Dr. MOKRANI El Hassen (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1)