

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Ecologie et Environnement  
Spécialité : Ecologie Microbienne

N° d'ordre :  
N° de série :  
Intitulé :

---

**La flore intestinale et la maladie cœliaque (Etude comparative)**

---

Présenté par : SAADALI AH ROKIA

Le 12/07/2022

BOUCHLOUKHE ZAHRA

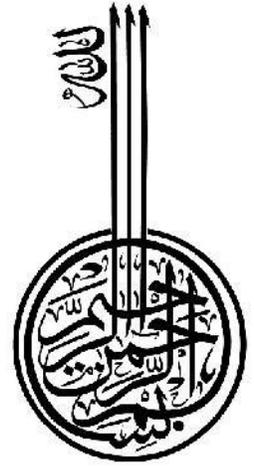
Jury d'évaluation :

Encadreur : CHABBI RABAH (MAA-Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1: ABDELAZIZ OUIDED (MCB -Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : ALMI HIBA (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2021 – 2022



## **Remerciements**

*Tout d'abord, nous tenons à remercier Allah qui nous a donné la force, la santé et la volonté de mener à bien ce travail.*

*Nous tenons à remercier notre encadrant Dr. CHABBI RABAH pour ces précieux conseils, sa disponibilité, la confiance qu'il nous a toujours témoignée et la sollicitude dont il nous a entourée, et ce tout au long de l'élaboration du présent travail.*

*Nous remercions également les membres du jury Dr. ABDELAZIZ OUIDED  
et  
Dr. ALMI HIBA pour avoir accepté d'évaluer notre travail de recherche.*

*Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.*

## ***Dédicace***

*Je dédie ce travail ...*

*A*

*Mon très cher père Abdallah:*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.*

*Et*

*Ma très chère mère Sir el houda :*

*Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*A mes sœurs et ces enfants*

*A mes frères et ces enfants*

*A ma belle-sœur Mouna*

*A tout ma famille*

*A mes très chères amies : Asma Hanin et Zahra.*

*A tous les membres de ma promotion. A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études. A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.*

**« ROKIA »**

## ***Dédicace***

*Je dédie ce travail*

*A*

*Mes deux anges Khadija et Abdelrahmane*

*A mes parents*

*A mes frères et ces enfants*

*A mes sœurs et ces enfants*

**« ZAHRA »**

# Table des matières

**Remerciement**

**Dédicace**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Introduction**

1. L'appareil digestif .....	3
Définition .....	3
Composition .....	3
La cavité orale .....	3
Les glandes salivaires.....	3
Le pharynx.....	3
L'œsophage .....	3
L'estomac .....	3
L'intestin grêle .....	4
Gros intestin .....	4
Le rectum.....	4
2. Les maladies auto immunes .....	4
3. Les troubles liés au gluten .....	4
4. La maladie cœliaque.....	5
Définition .....	5
Historique.....	5
Épidémiologie .....	5
Les formes.....	7
Facteurs d'apparition.....	8
Facteurs environnementaux.....	8
Facteur génétique .....	9
Manifestations .....	10
5. Colonisation de l'organisme humain.....	11
6. Le microbiote intestinale .....	11
Définition .....	11

Les facteurs influençant .....	11
Les fonctions métabolique .....	12
Métabolisme des glucides .....	12
Fermentation des glucides .....	13
Métabolisme des gaz .....	14
Métabolisme des protéines .....	14
Métabolisme des lipides .....	14
- Fonctions immunitaires .....	15
L'homéostasie .....	15
Le déséquilibre .....	16
La dysbiose .....	16
Composition des microorganismes .....	17
Les bactéries .....	17
Les Archaea.....	18
Les eucaryote.....	19
Les virus .....	19
7. Le microbiote intestinale dans la maladie cœliaque.....	19
Les virus.....	19
Les bactéries.....	20
Mycobiome (Microbiote fongique) .....	21
Des parasites intestinaux .....	22
8. Le lien entre le microbiote et la maladie cœliaque.....	22
9. Le Traitement .....	23
Le régime sans gluten.....	24
Les probiotiques .....	25
Les prébiotiques .....	26
Conclusion.....	27
Références bibliographiques .....	28

## **Résumé**

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01:</b> prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien (Boudraa <i>et al.</i> , 2008) .....	6
<b>Tableau 02:</b> Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten (Fasano, 2005).....	8
<b>Tableau 03:</b> Principales manifestations cliniques et paracliniques de la maladie cœliaque de l'adulte (Malamut <i>et al.</i> , 2009).....	10
<b>Tableau 04:</b> Phylums et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif de l'homme (Marteau, 2013).....	17
<b>Tableau 05:</b> Les principaux genres et espèces considérés comme des probiotiques (Thomas, 2017).....	26

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> prévalence de la maladie cœliaque selon les pays (Gujral <i>et al.</i> , 2010) .....	6
<b>Figure 02:</b> composition du gluten (Padalino <i>et al.</i> , 2016) .....	9
<b>Figure 03:</b> Chaîne trophique de dégradation et de fermentation des polysides dans le côlon humain. AGCC : acides gras à chaîne courte (Philippe <i>et al.</i> , 2007) .....	13
<b>Figure 04:</b> Conditions écologiques abiotiques et microbiote peuplant différentes niches de l'intestin (Marteau, 2013) .....	18
<b>Figure 05:</b> Modèle suggéré d'induction de la maladie cœliaque par une souche spécifique de réovirus (Brown <i>et al.</i> , 2018).....	20

## Liste des abréviations

- AGCC:** acides gras à chaîne courte.
- ATP:** Adenosine triphosphate.
- AV :** Atrophie villositaire.
- DH:** Dermatitis herpétiforme.
- FAO:** Food and Agriculture Organisation.
- HLA :** Antigènes des Leucocytes Humains.
- HWPI:** *Hyphal Wall Protein1*.
- IgA :** Immunoglobulines A.
- IL-9:** interleukine-9.
- MCA /MC :** Maladie cœliaque.
- NFKB :** nucléaire facteur kappa Best.
- OMS:** Organisation Mondiale de la santé.
- P :** Apport cumule.
- pH :** Potentiel hydrogène.
- RSG:** Régime sans Gluten.
- TEDDY:** *The Environmental Determinants of Diabetes in the Yong.*
- TG :** Thyroglobuline.
- TNF $\alpha$  :** Tumeur Necrosis Facteur alpha.
- UFC :** Unité formatrice de colonie.

# ***Introduction***

## Introduction

La nourriture fait partie intégrante de notre vie et notre survie, c'est un pilier essentielle de notre santé, et notre économie. L'alimentation est une question d'équilibre entre la raison et la passion d'un être humain (Barrau, 1983).

L'homme mange et boit en réponse à ses besoins, mais aujourd'hui, la nourriture est devenue un plaisir que l'homme essaie de perpétuer et de diversifier. Mais, qu'est-ce qu'il peut se produire lorsque cette dernière devienne un facteur de risque de la survenue d'une maladie? et Comment affecte-t-il le microbiote intestinal?

Parmi les maladies qui sont en relation avec l'alimentation et perturbent la stabilité de la santé humaine: la maladie cœliaque qui est considéré parmi l'un des facteurs les plus importants du malabsorption intestinale chez l'homme (Melini *et al.*, 2017 ; Naik *et al.*, 2018).

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune chronique induite par l'ingestion de gluten chez les sujets génétiquement prédisposés elle se traduit par une atrophie de la muqueuse du grêle proximal, régressive après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques: seigle et orge (Clot *et al.*, 2001; Mouterde *et al.*, 2008) ( Matuchansky *et al.*, 1999 ; Lamireau et Clouzeau., 2008).

Cette maladie est déterminée par certains signes cliniques gluten-dépendants, des anticorps spécifiques, des haplotypes type HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (Malamut et Cellier, 2010).

La maladie cœliaque est très fréquente dans les pays européens avec une propagation qui serait située entre 0,1 et 3,3 % et semble aussi élevée en Afrique du nord avec 1,4 % (Talal *et al.*, 1997 ; Clot *et al.*, 2001 et Denery-Papini *et al.*, 2001).

En Algérie on n'a pas vraiment un grand nombre d'études mettant l'accent sur la prévalence de l'intolérance au gluten (Boudraa *et al.*, 2008).

Pour étudier cette maladie la première chose à savoir est la composition du système digestif concernant ces fonctions et sa flore.

La maladie cœliaque (MC) se présente sous plusieurs formes, dont les formes pauci symptomatiques ou même silencieuses sont les plus répandues (Hogg-Kollars *et al.*, 2014).

Par la suite nous avons décrit les Facteurs d'apparition de cette maladie, la composition du gluten et le développement des symptômes.

Cette étude présente la comparaison du microbiote intestinal entre un homme sain et un homme atteint de la maladie cœliaque.

Finalement, nous pouvons dire que les maladies diagnostiquées devront s'astreindre à un régime sans gluten strict, nous avons indiqué l'efficacité et les bénéfices de ce régime et on n'a pas oublié de parler des effets bénéfiques des probiotiques et des prébiotiques sur la santé.

# 1. L'appareil digestif

## Définition

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

## Composition

### La cavité orale

La cavité orale (cavité buccale) représente la partie initiale du tube digestive. C'est là où se fait l'insalivation, la mastication et la déglutition des aliments (Si-Salah, 2010).

### Les glandes salivaires

La salive qui se déverse dans la cavité buccale provient de deux types de glandes:

**Petites glandes salivaires** :Elles sont disséminées au sein de la muqueuse buccale. Elles sont réparties en quatre groupes: les glandes labiales, les glandes linguales, les glandes jugales et les glandes palatines (Mellal, 2010).

**Grosses glandes salivaires** :Elles sont situées au voisinage de la cavité buccale, et déversent leur contenu à l'intérieur de la cavité par l'intermédiaire de canaux excréteurs (Mellal, 2010).

### Le pharynx

Le pharynx est une région complexe, en forme d'entonnoir à sommet vers le bas. Il constitue un carrefour entre les voies digestives et aériennes leur action permet, avec la langue, de propulser les aliments vers l'œsophage et ainsi d'initier la déglutition (Olivier, 2012).

### L'œsophage

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

### L'estomac

Situé entre l'œsophage et le duodénum, il a une allure de J majuscule.L'estomac est composé de trois parties: Le fundus, le corps et l'antre. On retrouve l'angle de Hiss située dans la jonction oeso-gastrique, qui empêche le reflux gastrique acide de remonter vers le haut. La

muqueuse du fundus et de l'estomac est constituée des glandes gastriques qui sécrètent des pepsines permettant la dégradation des protéines alimentaires (Catala, 2013).

### **L'intestin grêle**

L'intestin grêle fait suite à l'estomac, par le pylore, le chyme est transporté dans le duodénum puis il arrive dans le jéjunum et, enfin dans l'iléon avant de se poursuivre dans le colon. L'intestin grêle sert à la digestion enzymatique et à la réabsorption de la nourriture (Bommas *et al.*, 2008).

### **Gros intestin**

Le gros intestin d'une longueur 1,5 m se divise en quatre segments : caecum avec l'appendice vermiforme, colon, rectum, canal anal (Johann, 2013). Le gros intestin contient tout ce qui n'a pu être absorbé au niveau de l'intestin grêle et contribue à la formation des matières fécales (André *et al.*, 2016).

### **Le rectum**

C'est la partie terminale du tube digestive, il comprend l'ampoule rectale, le canal anal, il s'ouvre à l'extérieur par l'anus. Ce dernier est entouré par un sphincter, le sphincter anal (Alain, 2009).

## **2. Les maladies auto immunes**

Une maladie auto-immune peut se définir par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes. Les lymphocytes T et B autoréactifs activés vont entraîner la destruction des propres constituants de l'individu via plusieurs mécanismes, soit directement par les lymphocytes T cytotoxiques ou par les dépôts d'anticorps activant le système du complément, soit indirectement via l'activation d'autres cellules impliquées dans la réponse inflammatoire comme au cours des atteintes rénales du lupus (Bonnotte, 2004).

## **3. Les troubles liés au gluten**

La classification et la nomenclature des troubles liés au gluten est adopté en 2012 (Sapone *et al.*, 2012), ils ont atteint, 5 troubles :

L'allergie au gluten.

La maladie cœliaque.

L'ataxie au gluten.

La dermatite herpétiforme (DH).

L'intolérance non cœliaque liée au gluten.

## 4. La maladie cœliaque

### Définition

La maladie cœliaque est une maladie auto immune de l'intestin grêle, cette entéropathie chronique touche le plus souvent des personnes génétiquement prédisposées suite à l'ingestion du gluten alimentaire.

Elle se caractérise par une infiltration inflammatoire du duodénum et jéjunum et une atrophie villositaire (AV) intestinale, provoquant une malabsorption alimentaire et autres manifestations cliniques : diarrhée chronique, vomissement, ...etc. régressives après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques (Clot *et al.*, 2001 ; Mouterde *et al.*, 2008 ; Armstrong *et al.*, 2009 ; Weber, 2012 ; Roujon *et al.*, 2013).

Cette maladie est déterminée par certains signes cliniques gluten-dépendants, des anticorps spécifiques, des haplotypes type HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (Malamut et Cellier, 2010).

### Historique

Le médecin anglais Samuel GEE est le premier auteur qui décrit la maladie cœliaque dans son article célèbre « On the Celiac Affection » publié dans « the St. Bartholomew's Hospital Report » en 1888. Cependant, en 2ème siècle avant Jésus-Christ, le médecin romain Aretaeus de Cappadoce a pu décrire la maladie cœliaque et sa nomenclature pour la première fois en octobre 1987 et c'était à l'époque très loin d'être prononcé (Thompson, 2008).

En 1941, la pédiatre hollandaise Dicke est découverte la toxicité du gluten, la présence d'anticorps circulants en 1980, l'association avec un phénotype HLA est connue depuis 1989.

L'identification décisive des anticorps dirigés contre la transglutaminase II remonte à 10 ans, et a permis de faire des progrès pour comprendre la physiopathologie de la maladie et le diagnostic. Les séquences toxiques du gluten ont été démembrées depuis une dizaine d'années (plus de 100 peptides différents) (Mouterde *et al.*, 2008).

### Épidémiologie

La prévalence de la maladie cœliaque, c'est-à-dire le nombre de cas présents dans la population, a beaucoup évolué (figure 01), et a augmenté subitement ces dernières années à cause d'une bonne identification de la maladie (Jadoul, 2003).

La maladie cœliaque est variée d'un pays à l'autre suite à des facteurs génétiques et environnementaux. Elle est relativement courante Dans les pays occidentaux et quasi inexistante en Asie et en Afrique noire (Olives, 2010).



**Figure 01:** Prévalence de la maladie cœliaque selon les pays (Gujral *et al.*, 2010).

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

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 Zidouni, 2009).

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

Wilayas	Prévalence
Guelma	1,4
Khenchla	0,88
Mila	1,7

## **Les formes**

Quatre formes de la maladie cœliaque ont été identifiées :

**Formes symptomatiques :** Il comprend deux types de formes :

**Formes typiques :** La maladie se manifeste sous forme d'une entéropathie sévère avec un syndrome de malabsorption, des signes et des symptômes de malabsorption ou de malnutrition (diarrhée ballonnement abdominale...) (Cellier, 2006 ; Rostomet *al.*, 2006).

**Formes pauci-symptomatiques ou atypiques :** Les formes atypiques représentent la majorité des patients diagnostiqués chez l'adulte, soit plus de 80 % des cas. Les sujets présentent des symptômes digestifs mineurs et des symptômes extra-intestinaux (Cellier, 2006).

**Formes asymptomatique ou silencieuses :**

Appelées aussi maladie cœliaque silencieuse, dans ce cas les patients ne présentent aucun symptôme malgré la positivité des anticorps anti TG et la présence d'une atrophie villositaire totale ou subtotale sur les biopsies duodénales (Bai *et al.*, 2012).

**Formes latentes**

Appelées aussi les cœliaques latents, regroupent des patients asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la maladie cœliaque avec l'absence de l'atrophie villositaire, ces patients pourraient développer une authentique cœliaque lors de l'exposition prolongée au gluten. Une surveillance clinique et sérologique de la MC (anticorps anti TG) est préconisée 1 fois/an (Murchet *al.*, 2013).

**Forme réfractaire**

Dans cette forme les malades cœliaques ne répondent pas à un régime sans gluten et sont sujets pour développer une duodéno-jéjuno-iléite ulcérateuse ou des lymphomes (Rubio-Tapia *et al.*, 2009 ; Malamut et Cellier, 2010 ; Weber, 2012) (Tableau 02).

**Tableau 02:** Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten (Fasano, 2005).

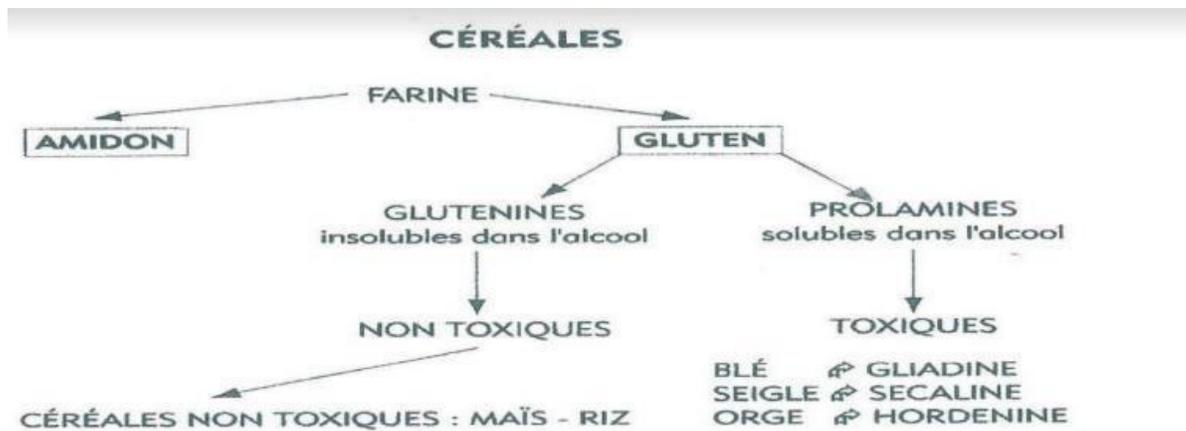
Formes cliniques	Signes cliniques	Atrophie villositaire	Auto-anticorps	Marqueurs génétiques
Symptomatiques	+	+	+	+
Pauci-symptomatiques	+	+	+	+
Asymptomatiques	-	+	+	+
Latentes	-	-	+	+

### **Facteurs d'apparition**

La maladie cœliaque est une maladie multifactorielle. Impliquant des facteurs environnementaux et génétiques (Olive, 2010).

#### **Facteurs environnementaux**

➤ **Gluten :** Le principal facteur responsable de la maladie cœliaque est l'ingestion de gluten. Ce dernier est défini comme la fraction protéique résistante après l'extraction de l'amidon du blé et d'autres céréales (orge, seigle). L'apport quotidien en gluten est habituellement de 10 à 15 g de gluten par jour (Bouteloup, 2016). Il se compose de deux familles protéiques : les prolamines (solubles dans l'éthanol) et les gluténines (solubles dans l'eau et les solutions salines) (Figure 02). Le gluten devient toxique seulement chez des sujets génétiquement prédisposés (Green et Cellier, 2007).



**Figure 02:** Composition du gluten (Padalino *et al.*, 2016).

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

**Les infections intestinales :** Les infections intestinales favoriseraient l'apparition de la maladie. Certains virus comme l'adénovirus ou le rota virus modifieraient la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, qui favoriserait l'entrée des peptides immunogènes, donc la rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin (Daaboulet *et al.*, 2021).

**L'âge d'introduction du gluten :** Tant que la dose ingérée joue un rôle important dans le développement de la maladie, une introduction avant l'âge de 3 mois et après l'âge de 6 mois était associée à une prévalence plus grande d'intolérance au gluten (Farrell, 2005 ; Mearin, 2007).

### Facteur génétique

La maladie cœliaque dépend obligatoirement de l'exposition orale au gluten, mais elle dépend aussi d'autres facteurs complémentaires comme la prédisposition génétique. Les gènes majeurs de prédisposition localisés dans le système HLA de classe II qui incluent DR, DQ et DP sur le bras court du chromosome 6 (Roujonet *et al.*, 2013).

Les patients atteints de maladie cœliaque expriment une molécule du système HLA (DQ2 dans 90 % des cas, et DQ8 dans 5 à 10% des cas), qui sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. La valeur prédictive négative de l'absence de cette prédisposition est de près de 100%. Le risque de développer une maladie symptomatique et de sa précocité varierait selon le statut homozygote ou hétérozygote (Mouterdeet *al.*, 2008).

### Manifestations

Les manifestations de la maladie cœliaque sont potentiellement multiples et incluent des symptômes et syndromes (Mouterdeet *al.*, 2013).

Elles sont différées en fonction des personnes touchées, peuvent varier d'une personne à l'autre et certaines personnes ne présentent aucun symptôme, Ce qui rend la maladie plus difficile à identifier. de plus, il peut toucher tous les catégories d'âge (Fasano et Catassi, 2012).

Traditionnellement les patients atteints de MC présentent des syndromes de malabsorption, principalement de la diarrhée, de la stéatorrhée et une perte de poids (Chinet *al.*, 2003).

Les signes classiques de la MC sont en relation avec une malabsorption de l'intestin grêle: diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales (Tableau 03) (Malamutet *al.*, 2009).

**Tableau 03 :**Principales manifestations cliniques et paracliniques de la maladie cœliaque de l'adulte(Malamutet *al.*, 2009).

Manifestations	Signes cliniques
Digestives	Diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement
cutanéomuqueuses	alopécie, aphtose buccale, purpura, hippocratisme digitalaménorrhée primaire ou secondaire
Génitales	Puberté tardive, ménopause précoceInfertilité, fausse coucheCrampes, tétanie, atrophie musculaire
Neuromusculaires	Ataxie, atteinte périphériqueÉpilepsie, calcifications cérébrales
Ostéoarticulaires	Douleurs osseuses, fracture spontanée,arthralgies/arthrites
Générales	Amaigrissementmalgréhyperphagie, asthénie.

## 5. Colonisation de l'organisme humain

Le fœtus des mammifères se développe dans l'utérus dans un environnement stérile et il est bien accepté que la colonisation débute au cours de la naissance. Les surfaces muqueuses stériles (digestives, urogénitales, naso-buccales et respiratoires, ainsi que la peau) constituent un ensemble de niches écologiques qui sont très favorables à la colonisation microbienne (Doré et Corthier, 2010).

La colonisation suit néanmoins un schéma relativement organisé, sous la dépendance de facteurs exogènes et endogènes :

**Les facteurs exogènes :** Incluent l'exposition aux microorganismes d'origine maternelle (fécale, vaginale et cutanée) et environnementale, mais aussi l'alimentation et parfois l'antibiothérapie. Quelques études indiquent que le lait maternel pourrait être le vecteur de micro-organismes de la mère vers l'enfant.

**Les facteurs endogènes :** Incluent un ensemble de sécrétions du tube digestif (Marionet *al.*, 2007).

Il y a d'autres études qui suggèrent qu'il y aurait une première colonisation intra utérine par le liquide amniotique (Rautava *et al.*, 2012).

Ensuite le microbiote évolue différemment selon le mode d'alimentation du nourrisson (allaitement ou lait maternisé), ce qui entraîne ou non une augmentation des bifidobactéries pendant les premières années de la vie, mais également selon l'origine ethnique qui impactera le mode alimentaire de la mère et de l'enfant (Martín *et al.*, 2009). L'établissement d'un microbiote à priori stable se fait durant les trois premières années de la vie (Yatsunenکو *et al.*, 2012).

## 6. Le microbiote intestinale

### Définition

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées (Landman et Quiévrain, 2015).

Il existe aussi des interactions entre les micro-organismes qui coopèrent en chaînes trophiques, symbioses, biofilms ou à l'opposé s'antagonisent par exclusion compétitive (Marteau, 2013).

### Les facteurs influençant

La composition du microbiote est influencée par plusieurs facteurs, tel que :

**Facteurs génétique :** Une étude ayant porté sur trois couples de jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) a montré qu'après l'âge de 25 ans, ceux-ci avaient un microbiote intestinal étonnamment similaire (Zoetendal *et al.*, 2001).

**Facteurs alimentaires :** Filippo *et al.* (2010), ont comparé le microbiote intestinal d'enfants européens qui possèdent une alimentation riche en protéines animales et en graisses versus celui d'enfants du Burkina Faso dont l'alimentation inclut beaucoup de glucides et est pauvre en protéines animales. Chez les enfants européens le microbiote est dominé par les *Bacteroides* car ils ont la capacité de dégrader les protéines alors que chez les enfants africains c'est *Prevotella* qui domine à cause du régime plus riche en fibre.

**Facteurs médicamenteux :** Les antibiotiques ont un impact sur le microbiote intestinal surtout à court terme. D'autre part ils peuvent aussi permettre le développement de bactéries pathogènes tel que *Clostridium difficile* après traitement à la cefoxitine (Mulligan *et al.*, 1984). Un groupe de chercheurs a montré l'inactivation de la digoxine par une souche du microbiote intestinal (*Eggerthella lenta*) permettant d'expliquer l'absence d'activité de cette molécule chez certains patients (Haiser *et al.*, 2013).

### **Les fonctions métabolique**

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions essentielles pour le maintien de la santé de l'hôte.

#### **Métabolisme des glucides**

Selon les individus et leur régime alimentaire, 10 à 60g de glucides fermentes cibles par jour parviennent au côlon. Différents groupes bactériens du microbiote colique avec des activités complémentaires forment une chaîne trophique de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires (Pryde *et al.*, 2002).

La première étape est la dégradation des différents polymères en fragments plus petits (oligosides, oses, etc.) qui fait intervenir une grande variété d'hydrolases (polysaccharidase, glycosidases, etc...).

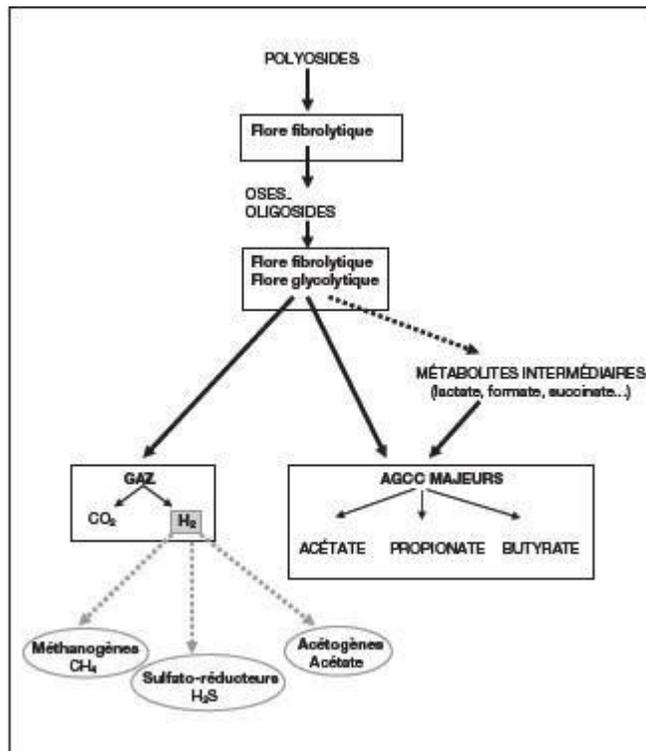
Ces enzymes sont produites par les bactéries du microbiote colique dites « fibrolytiques », appartenant principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* (Pryde *et al.*, 2002).

Les bactéries glycolytiques transforment les glucides ainsi produits en pyruvate en utilisant la voie de la glycolyse. Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé via différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes, produits finaux de la fermentation.

Il s'agit de l'acétate produit par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*. . .), du propionate synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides* et également par *Propionibacterium* et *Veillonella* et enfin du butyrate produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*(Pryde *et al.*,2002).

### Fermentation des glucides

Le pyruvate, métabolite central de ces processus fermentaires, est ensuite transformé selon différentes voies métaboliques en produits terminaux de fermentation, constituant les accepteurs finaux d'électrons (acétate, propionate et butyrate) (Figure 03).



**Figure 03:** Chaîne trophique de dégradation et de fermentation des polysides dans le côlon humain. AGCC : acides gras à chaîne courte (Philippe *et al.*, 2007).

L'acétate est synthétisé lors de la fermentation des glucides par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*...). La voie majeure de biosynthèse de ce métabolite est la décarboxylation oxydative du pyruvate, qui conduit à la synthèse d'une molécule d'ATP.

Le propionate est principalement synthétisé par les espèces du genre dominant *Bacteroides* ainsi que par les *Propionibacterium* et *Veillonella* (Miller et Wolin, 2007).

Les espèces productrices de butyrate dans le côlon n'ont été étudiées et identifiées que très récemment (Pryde *et al.*, 2007).

En effet, bien que ce métabolite soit majoritairement produit dans le côlon, seules quelques espèces de cet écosystème (appartenant aux genres *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* et *Butyrivibrio*) s'avéraient capables de produire in vitro du butyrate par fermentation des glucides (Pryde *et al.*, 2007).

### **Métabolisme des gaz**

L'hydrogène est le gaz majoritairement produit lors des processus fermentaires, et ce, en grande quantité de façon quotidienne dans le côlon. Son élimination, essentielle à l'efficacité du processus fermentaire, est possible de plusieurs manières. Il peut être excrété par l'émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire, mais la plus grande partie de l'hydrogène est transformée in situ par des bactéries du microbiote colique dites hydrogénotrophes (Christl, 2015).

Les trois types de transformation principaux sont: en méthane par les archées méthanogènes (présents dans le microbiote colique de 30 à 50 % des adultes), en acétate par les bactéries acétogènes, et enfin, en sulfures au potentiel délétère pour le colonocyte par les bactéries sulfatoréductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*) (Lichtenstein, 1990).

### **Métabolisme des protéines**

Un grand nombre d'espèces bactériennes coliques possèdent une activité protéolytique. Les bactéries protéolytiques prédominantes appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*.

Les protéases bactériennes sont soit extracellulaires (*Clostridium* ou *Propionibacterium*) soit associées à la cellule (*Lactobacillus*) (Macfarlan, 1994).

### **Métabolisme des lipides**

Les lipides de la lumière colique comprennent les lipides non absorbés dans l'intestin grêle, ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Ces acides gras sont transformés (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation.) par les bactéries du microbiote colique. Le cholestérol colique provient pour la majorité de la bile (70 %) et pour le reste de l'alimentation (20 %) et de la desquamation des cellules épithéliales intestinales (10 %). Il est

converti par le microbiote en coprostanol qui n'est pas absorbé et donc est éliminé dans les fèces (Lichtenstein, 2016).

- **Fonctions immunitaires**

- En luttant contre l'intrusion des microorganismes étrangers, fonction mieux connue sous l'appellation « résistance à la colonisation » ou « effet barrière » (Gallo, 2012).
- En permettant l'éducation et la maturation de notre système immunitaire (Maynard *et al.*, 2012)
- En participant à la maturation de la barrière intestinale en consolidant le système des jonctions serrées et du système vasculaire de la muqueuse (Yu *et al.*, 2012).
- En mettant à la disposition de l'hôte l'activité anti-inflammatoire de certaines espèces bactériennes (par exemple *Faecalibacterium prausnitzii* ou certaines souches d'espèces appartenant aux genres *Bifidobacterium* ou *Lactobacilles*) via la production de cytokines anti-inflammatoires (Cani, 2009).
- L'exclusion compétitive de micro-organismes entre eux (en consommant les mêmes substrats, occupant les mêmes sites d'adhésion, ou par la sécrétion de métabolites comme des acides ou des bactériocines).
- La stimulation des défenses innées ou immunomodulation avec renforcement des sécrétions des défensines ou d'immunoglobulines par exemples (Britton et Young, 2012).
- La modulation de sécrétion du mucus. Les cellules humaines ont en effet des récepteurs aux molécules microbiennes (familles des récepteurs toll-like et nod-like) qui reconnaissent des signaux microbiens des micro-organismes pathogènes et non pathogènes et régulent les réactions inflammatoires et immunes, via entre autres la voie NFκB (Johnson *et al.*, 2012).

### **L'homéostasie**

L'homéostasie intestinale est représentée par un équilibre entre la prolifération cellulaire d'une part et la différenciation et l'exfoliation cellulaire d'autre part. Le microbiote agit sur ces deux voies et est ainsi très important pour l'équilibre cellulaire de l'hôte (Seth *et al.*, 2008).

## **Le déséquilibre**

Au cours des dernières années, les technologies les plus récentes de séquençage à haut débit et de métagénomique ont révélé des déséquilibres de la flore intestinale associés à des pathologies de société, comme :

- les maladies immuno-allergiques, métaboliques ou dégénératives (Burcelin *et al.*,2013).
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Hoarau *et al.*,2013).
- Les maladies cardiovasculaires, les maladies hépatiques, ont été associées à des perturbations quantitatives et qualitatives du microbiote intestinal (dysbiose) (Imler *et al.*, 2011).

## **La dysbiose**

La dysbiose correspond à une altération de la composition et de la fonction du microbiote, ceci est induit par des facteurs environnementaux et/ou liés à l'hôte. Ceci met à l'épreuve la capacité de résistance et de résilience de la flore intestinale (Levy *et al.*, 2017a).

Elle se caractérise par :

- **Prolifération des pathobiontes:** Les pathobiontes sont des membres des bactéries commensales pouvant produire une pathologie, ils sont présents en moindre abondance mais lorsqu'il y a un trouble intestinal ils peuvent proliférer. Par exemple le groupe des Entérobactéries est fréquemment associé aux infections entériques et aux inflammations (Stecher et Hardt, 2013).
- **Diminution des symbiontes:** Les symbiontes sont les bactéries qui constituent la flore intestinale, nous vivons en symbiose avec elles. Il est possible qu'une dysbiose soit amenée par la perte des symbiontes. Celle-ci peut être la conséquence de la mort de bactéries par la prise d'antibiotique par exemple ou de la diminution de la prolifération bactérienne. La perte des symbiontes peut avoir des répercussions fonctionnelles importantes. Il a été montré que la restauration de cette flore rétablissait le phénotype associé à la dysbiose (Levy *et al.*,2017b).
- **Perte de la diversité:** La dysbiose est souvent associée à une perte de l'alpha diversité qui représente le nombre d'espèces présentent dans l'intestin. La richesse du microbiote intestinal est acquise et croît durant les premières années de la vie et peut être influencée par l'alimentation et les maladies métaboliques. On peut observer une diminution de la

diversité bactérienne dans le cas de dysbiose induite par une alimentation anormale, dans les MICI, dans le SIDA et dans le diabète de type 1 (Levy *et al.*,2017b).

### Composition des microorganismes

Le microbiote intestinal se compose de plusieurs microorganismes :

#### Les bactéries

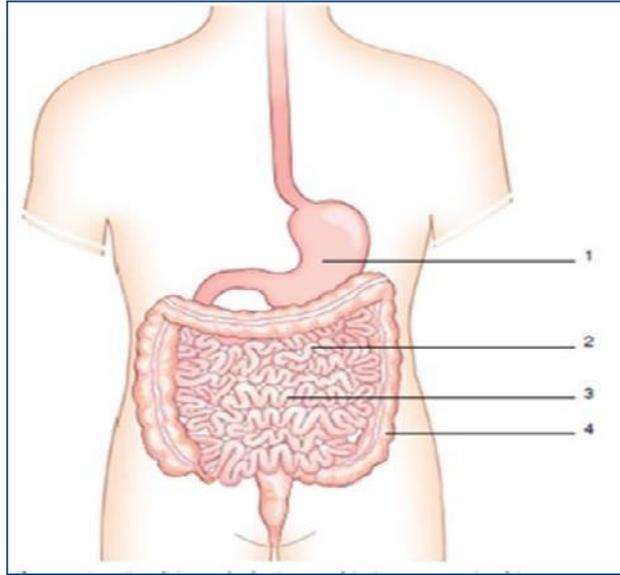
Les bactéries intestinales sont réparties en 4 phylums bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria*(Tableau 04).

- **La flore dominante:** Les firmicutes et les bacteroidetes constituent les deux phylums dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60–75 % et 30–40 %. Comme dans tout écosystème bactérien, plus de 90 % des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables. Vivant dans la plupart des cas en absence d’oxygène, dans un environnement dont les propriétés physicochimiques sont souvent difficiles à caractériser et à reproduire, ces bactéries intestinales ne peuvent pas être cultivées en laboratoire (Eckburg *et al.*,2005).La flore dominante cultivable est essentiellement composée de bactéries anaérobies strictes, des bacilles à Gram négatif du genre *Bacteroides*, des bacilles à Gram positif de genres *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, ainsi que des coques à Gram positif de genres *Peptostreptococcus* et *Ruminococcus*.
- **La flore sous-dominante:** La flore sous-dominante se compose de bactéries anaérobies facultatives appartenant aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* et à la famille des Enterobacteriaceae (*E. coli* essentiellement) (Eckburg *et al.*, 2005).

**Tableau 05:** Phylums et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif de l’homme (Marteau, 2013).

Pylums	Genres
Firmicites	<i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , etc.
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i>
Protcobacteria	<i>Escherichia</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Helicobacter</i> , etc.
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i> , etc.

- **Répartition topographique de la flore digestive :** Les bactéries du tube digestif chez l'homme repartissent de façon non homogène tout le long du tube digestif(Figure 04).



**Figure 04:** Conditions écologiques abiotiques et microbiote peuplant différentes niches de l'intestin (Marteau, 2013).

- 1. Estomac :** pH très acide,  $10 \cdot 10^2$  unité formatrice de colonie (UFC)/g, flore ingérée en transit, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Helicobacter pylori*.
- 2. Jéjunum :** acides biliaires, transit rapide,  $10^2 \cdot 10^4$  UFC/g, flore ingérée en transit, *Lactobacillus*, *Streptococcus*.
- 3. Iléon :** transit plus lent,  $10^4 \cdot 10^6$  UFC/g, Firmicutes : *Clostridies*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*.
- 4. Côlon :** transit très lent, substrats exogènes diminuent, anaérobiose,  $10^8 \cdot 10^{12}$  UFC/g, Firmicutes : *Clostridies*,... etc., *Bacteroidetes*, *bifidobactéries*, *entérobactéries*(Marteau, 2013).

### Les Archaea

Les Archaea méthanogènes du colon humain ont été caractérisées par isolement et identification à partir d'un nombre limité d'échantillons. Deux espèces appartenant à deux genres différents dans la famille des Methanobacteriaceae ont été identifiées dans le colon : *Methanobrevibacter smithii* (Miller *et al.*, 1982) et *Methanosphaera stadtmaniae* est également détectée mais à des niveaux plus faibles. Son développement dans le colon semble dépendre de la

disponibilité en méthanol qui est libéré lors de l'hydrolyse des pectines et qu'elle réduit en CH<sub>4</sub> en présence d'H<sub>2</sub> (Miller et Wolin, 1985).

### **Les eucaryote**

Les protozoaires sont absents de l'intestin de l'homme. La présence de champignons n'a pas été recherchée (Philippe *et al.*, 2007).

### **Les virus**

Récemment Breitbart *et al.* (2003), ont étudié le métagénome de la communauté virale présente dans des selles humaines et ont identifié près de 1200 génotypes différents de bactériophages soulignant ainsi l'extrême diversité de ces entités : la plupart de ces génotypes ne correspondent pas à des phages connus. Les seuls virus identifiés étaient des sinophages.

## **7. Le microbiote intestinale dans la maladie cœliaque**

### **Les virus**

Les infections intestinales sont incriminées dans la survenue de l'intolérance au gluten. Certains virus comme l'adénovirus ou le rotavirus modifieraient la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, entraîneraient une augmentation de la perméabilité tissulaire, une augmentation de l'expression d'HLA-DQ et une élévation de la concentration de transglutaminase tissulaire, favorisant ainsi le développement de la maladie (Lamireau et Clouzeau, 2013).

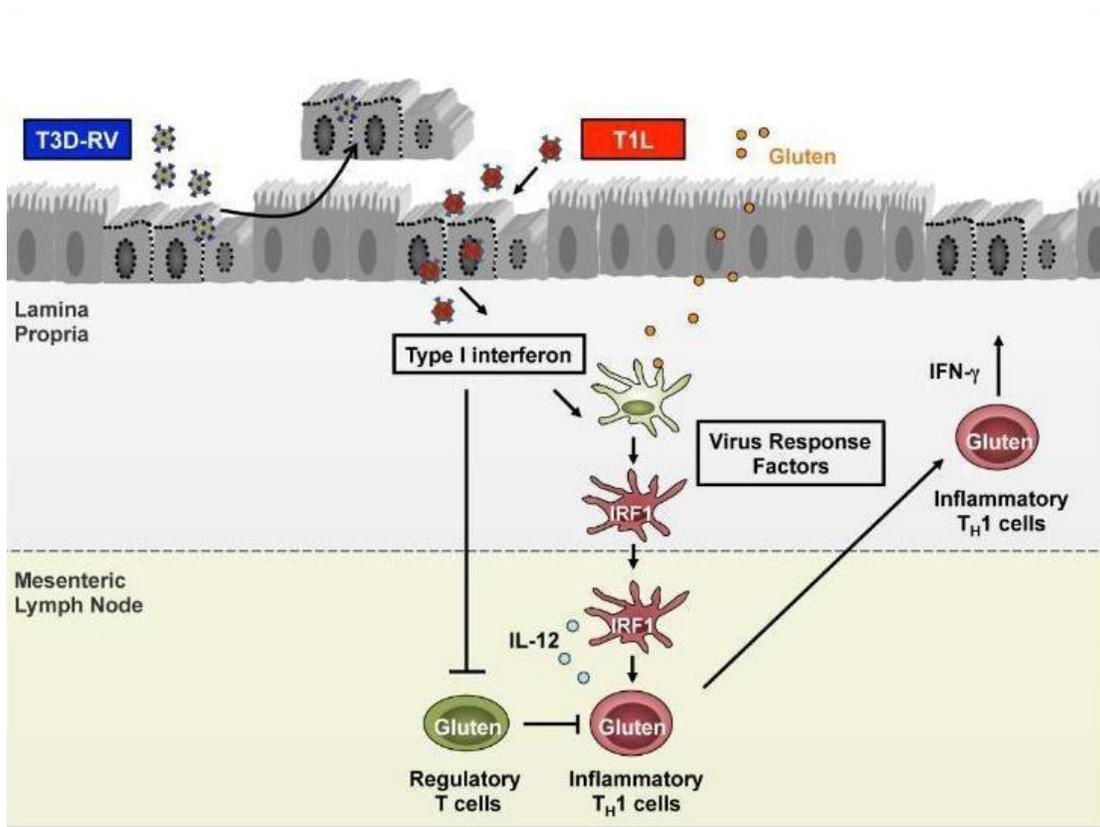
En Août 2020, les auteurs de la grande étude TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) ont rapporté le résultat du suivi prospectif des enfants porteurs des haplotypes de risque HLA-DQ2 et/ou DQ8 par des échantillons de selles collectés tous les mois depuis la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans (Lindfors *et al.*, 2020).

Grâce à la métagénomique du virome fécal, les investigateurs ont trouvé une association significative entre les infections à entérovirus entre 1 et 2 ans et l'apport cumulé de gluten à 2 ans avec le risque d'auto-immunité cœliaque ( $p = 0,03$ ) et ce risque était le plus élevé parmi les enfants positifs à l'entérovirus qui avaient un apport cumulé de gluten plus élevé à l'âge de 2 ans (Odds Ratio = 8,3, Intervalle de Confiance à 95% = 1,8 à 37,1).

Ces auteurs ont conclu que les infections à entérovirus, au jeune âge, sont potentialisées par un apport élevé en gluten, et peuvent aboutir au déclenchement d'une auto-immunité cœliaque chez les enfants génétiquement prédisposés (Lindfors *et al.*, 2020).

Il existe donc un faisceau d'indices (immunologiques en premier) qui impliquent des agents infectieux, en particulier des virus, comme agents déclencheurs de la MC (Fulci *et al.*,2021) (figure 05).

Aussi, les infections virales stimulent souvent des interférons de type 1 (IFN-1) (Devendra *et al.*, 2004), le traitement par IFN $\alpha$  peut déclencher une MC (Singh *et al.*, 2015) et différents gènes liés à l'IFN sont au cœur du vaste réseau des gènes de susceptibilité de la MC (Kumar *et al.*,2015).



**Figure 05 :**Modèle suggéré d'induction de la maladie cœliaque par une souche spécifique de réovirus (Brown *et al.*, 2018).

### Les bactéries

De nombreuses études ont été réalisées pour établir les changements dans la composition du microbiote intestinal.

- La plupart de celles-ci indiquent une diminution des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ayant le potentiel d'inhiber les effets toxiques induits par le gluten.

- Ainsi qu'une augmentation des bactéries à Gram négatives comme *Bacteroides* et *E.coli* possédant un potentiel inflammatoire.
- Une accumulation de *Bacteroides fragilis* également été observée chez des patients cœliaques. Cette bactérie, codant pour les métalloprotéases, est fréquemment observé dans les infections opportunistes (Cenit *et al.*, 2015).
- Des différences significatives dans la composition du microbiote intestinal ont été notées entre les patients atteints de MC seule et ceux atteints de MC avec autres maladies auto-immunes, avec une réduction significative de l'abondance de *Bacteroides*, de *Ruminococcus* et de *Veillonella*, observée chez les patients atteints de MC associée à d'autres auto-immunités.
- Les bifidobactéries étaient particulièrement réduites chez les patients atteints de MC avec thyroïdite de Hashimoto et leur abondance était négativement corrélée avec les valeurs de la circonférence abdominale chez les patients atteints exclusivement de MC (Bibbo *et al.*, 2020).
- De plus, la durée de la MC était corrélée à l'abondance de Firmicutes (négativement) et d'Odoribacter (positivement), alors que l'abondance de Desulfovibrionacea était corrélée positivement avec la durée de l'auto-immunité. Par conséquent, cette étude a conclu que des variations spécifiques des taxons microbiens intestinaux se produisent chez les patients atteints de MC associant une poly-auto-immunité (Bibbo *et al.*, 2020).

### **Mycobiome (Microbiote fongique)**

Selon des nouvelles études le nombre des levures *Candida sp* et *Saccharomyces sp* sont plus élevés dans la matière fécale chez personnes atteints de maladie cœliaque (Harnett *et al.*, 2017).

*Candida albicans*, champignon commensal du tractus gastro-intestinal humain, a été depuis longtemps lié à la MC, entre autres, sur la base de l'observation de la similitude entre le composant de la paroi fongique, la protéine «hyphal wall protein 1» (HWP1) et les épitopes des cellules T liées à la gliadine au cours de la MC (Boutrid *et al.*, 2019).

#### ➤ **Mécanisme pathogène**

«Hypothèse» du «Lancet». Leur réflexion se fonde sur les apparitions d'anticorps contre le gluten et le facteur de virulence de la levure HPW1 (Hyphal Wall Protein 1) ainsi que d'auto anticorps contre la transglutaminase tissulaire et l'endomysium (Renga *et al.*, 2019).

Dans certaines conditions telles qu'un traitement antibiotique *Candida albicans* peut léser la barrière épithéliale intestinale. Il s'ensuit des concentrations extracellulaires élevées de transglutaminase tissulaire dans l'intestin. L'enzyme va se lier à *C. albicans* et, simultanément, grâce au facteur de virulence HPW1, lier la levure à l'épithélium intestinal et à l'endomysium. La lésion intestinale va exposer au système immunitaire la levure et ses conjugués *C.albicans* – endomysium ou *C.albicans*-transglutaminase tissulaire. De plus, la levure va se comporter comme un adjuvant et activer les cellules dendritiques présentatrices d'antigène.

Ces dernières vont la phagocyter et présenter les peptides et isopeptides de la transglutaminase tissulaire, de l'endomysium et de l'HPW1 aux cellules T (Guy, 2003).

Le résultat de la colonisation de *Candida* dans l'intestin est à l'intersection de nombreuses voies immunologiques (IL-9 / mastocytes) et métaboliques (tryptophane), indiquant finalement le rôle du commensalisme du *Candida* par rapport à la pathogénicité dans la MC, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles opportunités thérapeutiques dans la MC (Renga *et al.*, 2019).

### **Des parasites intestinaux**

Diverses études retrouvent une corrélation entre les infections parasitaires (notamment à *Giardia spp* et à *Toxoplasma gondii*) avec le développement de la MC, tandis que de plus en plus de preuves suggèrent que certains de ces micro-organismes, en particulier les helminthes, peuvent également avoir des rôles protecteurs et même thérapeutiques au cours de la MC (Yoosuf et Makharia, 2019). En effet, la réorientation des propriétés immunomodulatrices des helminthes pour traiter les maladies inflammatoires humaines suscite un vif intérêt, notamment pour la MC et d'autres maladies auto-immunes (Smallwood *et al.*, 2017).

Les parasites sont retrouvés dans les selles des personnes atteints de maladie cœliaque : *Blastocystis hominis*, *Dientoemba fragilis*, *Nector americanus*, *Trichuris trichuria*, *Enterobius vermicularis* (Harnett *et al.*, 2017).

## **8. Le lien entre le microbiote et la maladie cœliaque**

Selon de nouvelles recherches de l'université MC (Master Canada) lorsque les bactéries de l'intestin grêle d'un individu atteint de MC interagissent avec le gluten elles peuvent déclencher une réaction différente de celle d'une personne non malade.

Au cours de cette étude, les chercheurs ont identifié des espèces bactériennes capables de dégrader le gluten dans l'intestin grêle « d'individus cœliaque » ainsi que des personnes en bonne santé.

Aussi, Ils ont isolé la bactérie pathogène *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients cœliaques (uniquement trouvée dans leurs intestins) et des espèces du genre *Lactobacillus* dans l'intestin grêle d'individus sains (Kristina, 2016).

Les scientifiques ont transplanté ces bactéries dans l'intestin de souris élevées en milieu stérile. Celle-ci a été nourrie avec un régime contenant du gluten pour étudier les réactions. En contact avec le gluten les bactéries examinées produisaient des peptides. Sachant que différents peptides communiquent différemment avec les cellules immunitaires ceux provoquant une réponse immunitaire plus forte sont dits plus « immunogènes » les chercheurs ont testé la réaction des peptides aux cellules immunitaires sanguines issues d'individus atteints de MC.

Ils ont observé que les peptides produits par *Pseudomonas aeruginosa* issus de patients ayant la maladie cœliaque étaient plus immunogènes (ils activaient des cellules immunitaires spécifiques du gluten). Les *Lactobacillus* issus des personnes saines, étaient soit même, en revanche, capables de détruire ces peptides ainsi diminuer la réaction immunitaire. Des bactéries spécifiques de l'intestin grêle pourraient donc, augmenter ou diminuer la réaction immunitaire déclenchées par la digestion du gluten (Kristina, 2016).

Selon ces scientifiques, ces recherches mettent en lumière les liens entre les bactéries intestinales et le système immunitaire dans le métabolisme du gluten.

En effet, elles soulignent le rôle des bactéries dans la réaction de l'organisme au gluten et sont cohérentes avec l'idée que la dysbiose bactérienne serait une pièce fondamentale de la maladie cœliaque même si les bactéries étudiées peuvent ne pas être les seules à modifier la digestion du gluten.

Ce n'est qu'une première étape mais ces découvertes ouvrent le voie à des pistes de recherche visant à inhiber la production de peptides nocifs par ces bactéries et pouvant ultérieurement aboutir à de nouvelles alternatives de traitement pour les personnes atteintes de maladie cœliaque (Kristina, 2016).

## **9. Le Traitement**

Le traitement pour la maladie cœliaque est à la fois simple et difficile. Les personnes souffrant de la maladie doivent respecter tout au cours de leur vie une alimentation stricte excluant le gluten (Hill *et al.*, 2005).

Dans le cas particulier de la dermatite herpétiforme, l'administration de dapsone (Disulone) en complément du régime sans gluten peut être nécessaire en traitement de première intention la

dapsone inhibe les fonctions cytotoxiques des polynucléaires et l'activité des lysosomes. Un effet thérapeutique est généralement obtenu en quelques heures pour le prurit et en quelques jours pour les lésions cutanées. En cas d'échec ou intolérance à la dapsone n'agit que sur la symptomatologie cutanée, c'est Pourquoi elle ne dispense pas le régime sans gluten (Lioger *et al.*, 2010).

### **Le régime sans gluten**

Le gluten est la fraction protéique de la farine de blé, de seigle et d'orge (Haines et Anderson, 2008). Donc Le régime sans gluten (RSG) repose sur l'élimination de tous les aliments contenant ces trois céréales toxiques et les substituent par le maïs et le riz. L'avoine, autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée (Malamut et Cellier, 2010).

L'objectif de ce régime chez le cœliaque adulte est double, d'une part il permet de corriger les anomalies cliniques, biologiques, histologiques de la maladie et d'autre part il permettrait de diminuer le risque de complication néoplasique à long terme notamment le lymphome de l'intestin grêle (Vahedi *et al.*, 2011).

Le régime sans gluten, ne permet pas un rétablissement postal de la composition du microbiote intestinal. Il participe dans la modification de sa composition (baisse du taux de *bifidobacteries*, *Clostridium lituseburense* et *foecalibacteriumprausnitzii* et elevation des *enterobacteries* et *E.Coli*. Cependant, le *bifidobacterium lactis* peut faire des modifications au niveau de perméabilité de l'épithélium intestinal à cause de la gliadine. Par conséquent, la prescription de certain probiotiques pourrait aider au contrôle de l'inflammation induite par le gluten et améliorer les symptômes de la maladie cœliaque (Sabaté, 2017).

#### ➤ **Efficacité du régime sans gluten**

L'efficacité et la surveillance du régime sans gluten sont appréciées par la régression des anomalies histologique et la négativation des anticorps spécifiques après 12 jours de régime et par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime. Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant 6 à 24 mois de RSG (Fotoulaki *et al.*, 1999) (Lee *et al.*, 2003).

L'approche la plus prometteuse à ce jour, est l'administration orale d'enzymes digérant le gluten, ou utilisation d'un polymère qui peut séquestrer les protéines du gluten en permettant une digestion du gluten en fragments entièrement dépourvus des propriétés immunogènes (Malamut *et al.*, 2009 ; Thom *et al.*, 2009).

### ➤ **Bénéfices du régime sans gluten**

Le RSG permet de la diminution de syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes (Farrell et Kelly, 2002).

Certaines études montrent que la diète sans gluten protège contre le développement de cancer (Catassi et Fasano, 2008).

Selon Corrao *et al.* (2001) et West *et al.* (2004), l'abstinence complète de gluten chez les patients diagnostiqués avec des symptômes classiques a été montré pour mener à la normalisation du taux de mortalité, En tant que l'amélioration de la plupart des problèmes relatifs comme l'ostéoporose et l'ostéopénie (Tau *et al.*, 2006) , l'anémie (Dewar et Ciclitira, 2005), le risque de la malignité (Green *et al.*, 2003 ; West *et al.*, 2004), les symptômes gastro- intestinaux (Dewar et Ciclitira, 2005), et dans plusieurs études, le bien-être psychologique et la qualité de vie (Addolorato *et al.*, 2001 ; Zarkadas *et al.*, 2006 ).

### **Les probiotiques**

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

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

### **Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé**

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

- ✓ Stimulation du système immunitaire.
- ✓ Stimulation du microbiote intestinale.

- ✓ Amélioration des propriétés du microbiote fécale.
- ✓ Prévention et traitement de la diarrhée.
- ✓ Traitement du syndrome de l'intestin irritable, des maladies inflammatoires et constipation.
- ✓ Réduction des symptômes dans l'intolérance au lactose et autres allergies alimentaires.
- ✓ Diminution du taux de cholestérol (Fijan, 2014).

Le Tableau 3 représente les principaux genres et espèces considérés comme des probiotiques (Thomas, 2017).

**Tableau 06:** Les principaux genres et espèces considérés comme des probiotiques (Thomas, 2017).

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

### Les prébiotiques

Gibson *et al.* ont proposé en 2004 une définition d'un prébiotique: « Le prébiotique est un ingrédient fermenté sélectivement qui induit des changements spécifiques de la composition et/ou de l'activité de la microflore intestinale, conférant des bénéfices pour la santé et le bien-être de l'hôte » (Gibson *et al.*, 2010). En pratique, il s'agit de la « nourriture » des probiotiques et des micro-organismes siégeant dans l'intestin.

➤ **Effets bénéfiques des prébiotique sur la santé**

- ✓ Effets métaboliques : production d'acides gras à chaîne courte, absorption de ions (Ca,Fe,Mg).
- ✓ Renforcement de l'immunité de l'hôte (production d'IgA modulation des cytokines (WGO, 2017).
- ✓ Restauration de la flore intestinale (non pathogène) ;
- ✓ Prévention du cancer du côlon ;
- ✓ Prévention des maladies inflammatoires de l'intestin ;
- ✓ Prévention de diarrhées liées aux antibiotiques ;
- ✓ Augmentation de l'absorption du calcium (Gibson *et al.*, 2010).

# *Conclusion*

## Conclusion

Maladie cœliaque est une maladie auto-immune de l'intestin grêle induite par l'ingestion de gluten chez les sujets génétiquement prédisposés, elle se traduit par une atrophie villositaire caractéristiques, ce qui va être responsable d'une malabsorption alimentaire pouvant entraîner des carences, des troubles digestifs (diarrhée, ballonnement, nausée...) et donc un déséquilibre du microbiote intestinale.

Le microbiote intestinal chez un homme sain contient quatre phylums bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria*. Il existe aussi deux espèces des archées appartenant à deux genres différents dans la famille des *Methanobacteriaceae* et *Methanosphaera stadtmaniae*. Concernant la recherche des champignons, elle n'était pas sujet de la discussion avec une absence totale des protozoaires, mais pour les virus seulement des sinophages qui sont identifiés.

La composition du microbiote intestinal chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque est différente par rapport à la personne saine. Certains virus comme l'adénovirus ou le rotavirus ce sont des agents infectieux favorisant le développement de cette maladie. Ils ont observé pour les bactéries : une diminution des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, une augmentation des bactéries à Gram négatives comme *Bacteroides* et *E.coli*, une accumulation de *Bacteroides fragilisa*, une réduction significative de l'abondance de *Bacteroides*, de *Ruminococcus* et de *Veillonella*, et les *bifidobactéries* étaient réduites. Ils ont observés aussi des changements au niveau du microbiote fongique ou se trouve des levures *Candida sp* et *Saccharomyces sp* sont plus élevés dans la matière fécale. Finalement, n'oublier pas les parasitaires intestinaux qui sont retrouvés dans les selles des personnes atteints de maladie cœliaque : *Blastocystis hominis*, *Dientoemba fragilis*, *Nector americanus*, *Trichuris trichuria*, et *Enterobius vermicularis*.

Aujourd'hui, le seul traitement consiste à exclure totalement de l'alimentation du gluten, ce qui va permettre de rétablissement de la muqueuse digestive, mais ne va pas rétablir en totalité le microbiote du patient. D'où l'utilisation possible des pré ou probiotiques en traitement adjuvant au régime, chez les malades. Des études ont donc été réalisées dans le but de déterminer quelles associations de souche seraient le plus favorable pour rééquilibrer le microbiote des malades.

Actuellement qu'au stade de recherche, nous ne savons pas encore quelle association pourrait être la solution à cette dysbiose persistante.

*Références*

*Bibliographiques*

## Références bibliographiques

- Addolorato, G. (2001).** Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one- year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 36(5), 502-506.
- Ahmed Mellal. (2010).** Application pratique de l'anatomie humaine. Tome 1 Visceres du tronc, Science
- Alain Rame, Sylvie Therond. (2009).** Anatomie et physiologie. Elsevier et Masson paris, P221.
- Andre calas et al. (2016).** précis de physiologie, Biosciences et technique, Edition John Libbey Eurotext, paris,P131.
- Armstrong, M. J., Robins, G. G., & Howdle, P. D. (2009).** Recent advances in coeliacdisease. *Current opinion in gastroenterology*, 25(2), 100-109.
- Bai, J.C., Fried, M., Ccoraza, R.G., Schuppan, D., Farting, M., Catassi, C.,...&Gonvers, J.J. (2012).** Maladie cœliaque. *World Gastroenterology Global Guideline*. Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/UsesFiles/fileguidelines/celiacdesease-french-2012pdf>(consulté le 3janvier 2017).
- Barrau, J. (1983).** Les Hommes et leurs aliments; esquisse d'une histoire écologique et ethnologique de l'alimentation humaine. Paris, Temps Actuels, 257-290.
- Bibbò S., Abbondio M., Sau R., Tanca A., Pira G., Errigo A. et al. (2020).** Fecal Microbiota Signatures in Celiac Disease Patients with Poly-Autoimmunity. *Front Cell Infect Microbiol*; 10, P349.
- Bommas T., Teubner , Voss. (2008).** Cours d'anatomie. Edition de Boeck, Belgique, P253.
- Bonnotte, B. (2004).** Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La revue de médecine interne*, 25(9), 648-658.
- Bouaslla et Zidouni. prévalence de la maladie cœliaque à Constantine (2000-2009).** et diététique associée après des patients de l' EHS Sidi Mabrouk de Constantine, 2009, mémoire de magistère, Université Mentouri Constantine
- Boudraa, G., Bessahraoui, M., Bouziane Nedjadi, K., Niar, S., Naceur, M., Bouchetara, A., ... & Touhami, M. (2008).** Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007). *SFP* 013 : 949.
- Bouteloup, C. (2016).** Les Pathologies digestives liées au blé ou au gluten: certitudes et doutes. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 51(5): 248-258.
- Boutrid N., Amrane M., Rahmoune H. (2019).** The yeast behind the sprue: is it true? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. SCI.*; 23(23), P10182-3.

- Breitbart *et al.* (2003).** livre Gerard fonty, Frederique chaucheyras-durand (2008) les écosystèmes digestifs. France .P15.
- Britton R A. yong V.B. (2012).** Interaction between the intestinal microbiota and host in clostridium difficile colonization resistance. Trends Micobiol. P313-9.
- BrownJJ.,Jabri B., Dermody TS.(2018).** A viral trigger for celiac disease. Condit RC, editor. PLoSPathog; 14(9):e1007181.
- Burcelin R *et al.* (2013).**microbiote à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies métaboliques ? Med SCI (paris) (29), P800-809.
- Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rot-tier O. *et al.*(2009).** Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 2009; 58(8), P1091-103.
- Catala Martin, J-M .A. (2007).** Histologie : Organes systèmes et appareils. Université Pierre Marie Curie.Thèse doctorat en pharmacie. P4.
- Catassi c. Et fasano a. (2008).**Celiac disease, pp 1-27, in: gluten frees cereals products and beverages. Arendt e. Et dal bello f., food science and technology. International series, academic press-elsevier edition, usa, 454 p.
- Cellier C., (2006).**La maladie cœliaque de l'adulte Revue Française des Laboratoires supplement N 369: 23-27.
- Cellier,C. (2006).** La maladie cœliaque de l'adulte. Revue française des laboratoires ,369:101-106.
- Cerf-Bensussan N., Jabri B. (2001).** La maladie cœliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. Médecine/sciences, 17(11) :129-1138.
- Chin R. L., Sander H. W., Brannagan T. H., Green P. H. R., Hays A. P., *et al.*(2003).** Celiac neuropathy. Neurology, 60(10): 1581-1585.
- Clot, F., Babron, M. C., & Clerget-Darpoux, F. (2001).** La génétique de la maladie cœliaque. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 4, 263-267.
- Clot, F., Babron, M. C., & Clerget-Darpoux, F. (2001).** La génétique de la maladie cœliaque. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 4(4), 263-7.
- Corrao, G., Corazza, G. R., Bagnardi, V., Brusco, G., Ciacci, C., Cottone, M., & Loperfido, S. (2001).** Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. The Lancet, 358(9279), 356-61.
- Daaboul J., Tamouza R., Leboyer M. (2021).**Immuno- psychiatre et pandémie de SARS-COV-2: liens et possible conséquences. L'Encéphale, 47(2): 11-156.
- Doré et Cortier .G. (2010).** Microbiote intestinal humain. GastroenterolClin Biol 34. Elsevier Masson SAS. P57-515.

**Dr Guy Benzadon. (2003).** Lancet, vol. 361,21juin2003, P2152-2154. Source: le quotidien du

**Devendra D., Eisenbarth GS. (2004).** Interferon alpha - a potential link in the pathogenesis of viral-induced type 1 diabetes and autoimmunity. ClinImmunol2004; 111(3):225-33.

**Dewar, D. H., & Ciclitira, P. J. (2005).**Clinical features and diagnosis of celiac disease. Gastroenterology, 128(4), S19-S24.

**EKburg PB *et al.* (2005).** Diversity of human intestinal microbiot flora 308, P1635.

**Fijan S. (2014).** Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature, Int J Environ Res Public Health 2014, 11(5), P4745-67.

**Farrell, R et Kelly,C. (2002).** Celiac sprue. New England Journal of Medicine 346: 180-188.

**Farrell, R. J. (2005).** Infant gluten and celiac disease: too early, too late, too much, too many questions. Jama, 293(19), 2410-2412.

**Fasano, A. (2005).** Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology, 128(4), S 68-S73.

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

**Fotoulaki, M, Nousia-Arvanitakis S, Kanakoudi-tsakalides F, Zaramboukas T et Valchonikolis J.(1999).**  
Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease. Digestive diseases and sciences 44: 2133-2138.

**Franck N., Demily C., Rengade C.F. (2012).**Psychautrie concours ECN 2eme edition. Ed pradel  
France.mémoire Master P3.

**Fulci V., Stronati L., Cucchiara S., Laudadio I., Carissimi C. (2021).** Emerging Roles of Gut Virome in  
Pediatric Diseases. ; 22(8), P 4127.

**Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Gareau M, Murphy EF, Saulnier D, Loh G, Macfarlane S, Delzenne N, Ringel Y, Koziowski G, Dickmann R, Lenoir-Wijnkoop I,**

**Green, P. H., & Cellier, C. (2007).** Celiac disease. New England Journal of Medicine, 357(17), 1731-1743. **Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A,**

**Krabshuis J, Lemair T, Gonvers JJ.(2011).** World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Probiotiques et Prébiotiques , P28. **Gujral, N., Freeman, H. J., &**

- Thomson, A. B. (2012).** Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World journal of gastroenterology: WJG, 18(42), 6036.
- Haiser HJ, Turnbaugh PJ. (2013).** Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Pharmacol. Res; 69(1), P21-31.
- Harnett J., Myers SP., Rolfe M. (2017).** Significantly higher faecal counts of the yeasts candida and saccharomyces identified in people with coeliac disease. Gut Pathos; (9), P26.
- Hill, I. D. (2005).** What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?. Gastroenterology, 128(4), S25-S32.
- Hoarau G et al. (2013).** implication de la flore fongique intestinale dans le développement de la maladie de crohn. Med. SCI., 29 P691 -693.
- Hogg-Kollars, S., Al Dulaimi, D., Tait, K., & Rostami, K. (2014).** Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders. Gastroenterology and hepatology from bed to bench, 7(4), 189.
- Imler et al. (2011).** le printemps de l'immunité innée couronne à stochholm . Med SCi (Paris); 27, P1019-1024.
- Jadoul G. (2003).** La cœliaque de l'adulte: une maladie trop souvent méconnue. La Revue de la Médecine Générale, (200), 60-64.
- Johnson S et al. (2012):** is primary prevention of clostridium difficile infection possible with specific probiotics, P786-92.
- Kohler C. (2011).** L'appareil digestif. Université Médicale Virtuelle Francophone : 4-18.
- Kristina Campbell, Caminero A et al. (2016).** Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. Gastroenterology, 151(4) P670-83.
- Kumar V., Gutierrez-Achury J., Kanduri K., Almeida R., Hrdlickova B., Zhernakova DV et al. (2015).** Systematic annotation of celiac disease loci refines patho-logical pathways and suggests a genetic explanation for increased interferon-gamma levels. Hum Mol Genet; 24(2), P397-409.
- Lamireau, T., & Clouzeau, H. (2008).** comment confirmer le diagnostic de la maladie coeliaque ? Archives de pédiatre, 15: 504-505.
- Lamireau, T., & Clouzeau, H. (2013).** Epidémiologie de la maladie cœliaque. Pathologie Biologie, 61(2), e1-e4. Memoire de master, Sciences biologique faculte Snv : universite Mouhamed Sadik Benyahya, P13.

**Landman. C., .Quevrain E. (2015).** Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Rev Med Interne. P 418-423.

**Lee, Susie K,Lo W, Memeo L, Rotterdam H et Green P 2003.** Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. Gastrointestinal endoscopy 57: 187-191.

**Levy et al. (2017).** (Dysbiosis and the immune system) nature reviews immunology 17 (4), P219-32.

**Lindfors K., Lin J., Lee H-S., Hyöty H., Nykter M., Kurppa K. et al. (2020).** Metagenomics of the faecalvirome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. Gut; 69(8), P1416-22.

**Lichtenstein A.H. (1990).** Intestinal cholesterol metabolism .Ann Med, 2:-52.

**Lioger b., machet m. C .,machet l . (2010).**dermatite herpétiforme. Presse medicale,maladie bulleuses auto-immune 39 (10),1042-1048.

**Macfarlane G.T., Gibson G.R. (1994).** Metabolic activities of the normal colonic flora. In: Gibson S.A.W. (ed.) Human Health. The contribution of micro-organisms. Londres: pathophysiology and disease. New York: Raven Press, 1991, 51-92.

**Malamut G, Cellier C., (2010).**Maladie cœliaque. La Revue de médecine interne 2010 ; 31 :428-33. **Malamut, G., & Cellier, C. (2010).** Maladie cœliaque. La Revue de médecine interne, 31(6), 428-433. **Malamut, G., Meresse, B., Cellier, C., & Cerf-Bensussan, N. (2009).**Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet?. Gastroentérologie Clinique et Biologique 33(8/9), 635-647.

**Malamut, G., Meresse, B., Cellier, C., & Cerf-Bensussan, N. (2009).**Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet?. Gastroentérologie Clinique et Biologique 33(8/9), 635 635-647.

**Marion Leclerc, Juste Catherine et al. (2007).** Unité d'écologie et physiologie du système Digestif. INRA, Domaine – en Josas cedex .cah. nutr .diet. 42. hors série 2, P269-277.

**Marteau P. (2013).** Microbiote intestinal IMC–Gastro-entérologie volume 8 (2), P725-40.

**Marteau P. (2013).** Microbiote intestinale. EMC Gastro-entérologie. Volume 8 (2).

**Martín, Rocío, Esther Jiménez, Hans Heilig, Leonides Fernández, María L. Marín, Erwin G. Zoetendal, et Rodríguez Juan M. (2009).**Isolation of Bifidobacteria from Breast Milk and

Assessment of the Bifidobacterial Population by PCR-Denaturing Gradient Gel 92 Electrophoresis and Quantitative Real- Time PCR ». *Applied and Environmental Microbiology* 75 (4), P96569. <https://doi.org/10.1128/AEM.02063-08>.

**Matuchansky, C., Vahedi, K., Morin, M.C. & Bouhnik, Y. (1999).**Régime sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol*, 23 : 115-123.

**Mearin, M. L. (2007).** Celiac disease among children and adolescents. Current problems in pediatric and adolescent health care, 37(3), 86-105. [medecin.fr](http://medecin.fr):7358.

**Melini, F., Melini, V., Luziatelli, F., & Ruzzi, M. (2017).**Current and forward-looking approaches to technological and nutritional improvements of gluten-free bread with legume flours: a critical review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 16(5), 1101-1122.

**Miller T.L., Wolin M.J. (2007).** Fermentation by saccharolytic intestinal bacteria. *Am. J. Clin. Nutr.* 32, P164-72.

**Mouterde, O., Ben Hariz, M. et Dumant, C. (2008).** Le nouveau visage de la maladie cœliaque. *Archives de Pédiatrie*, 15: 501-503.

**Mouterde, O., Ben Hariz, M. et Dumant, C. (2008).**Le nouveau visage de la maladie cœliaque. *Archives de Pédiatrie*, 15: 501-503.

**Mouterde, O., Ben Hariz, M. et Dumant, C. (2008).** Le nouveau visage de la maladie cœliaque. *Archives de Pédiatrie*, 15: 501-503.

**Mulligan, M. E., D. Citron, E. Gabay, B. D. Kirby, W. L. George, et S. M. Finegold. (1984).** Alterations in Human Fecal Flora, Including Ingrowth of *Clostridium Difficile*, Related to Cefoxitin Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 26 (3): 343. *Memoire. Sarah Jego (2018), PSL. University Paris.*P5-7.

**Murch, S., Jenkins, H., Auth, M., Bremner, R., Butt, A., France, S., ... & McLain, B. (2013).** Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Archives of disease in childhood*, 98(10), 806-811.

**Naik, R. D., Seidner, D. L., & Adams, D. W. (2018).** Nutritional consideration in celiac disease and non celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology Clinics*, 47(1), 139-154.

**Thompson T. (2008).** The gluten-free nutrition guide. Mcgraw-hill edition, usa, 245 p.

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

**Olivier Prygiel. (2012).** Anatomie physiologie,. Edition Boulevard frere Orban 31 Belgique. P 138.

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

**Philippe G., Annick B.D. (2007).** Les fonctions majeures des microbiotes intestinaux. 217, P133-39.

**Pryde SE. Duncan SH., Hold GL., Stewart CS., Flint HJ. (2002).** The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol. Lett.*, P133–9.

**Rautava, Samuli, Raakel Luoto, Seppo Salminen, et Erika Isolauri. (2012).** Microbial Contact during Pregnancy, Intestinal Colonization and Human Disease. *Nature Reviews Gastroenterology& Hepatology* 9 (10), P56576.

**Renga G., Bellet MM., Stincardini C., Pariano M., Oikonomou V., Vilella VR. et al. (2019).** To Be or Not to e a Pathogen: *Candida albicans* and Celiac Disease. *Front Immunol*; 10, P2844.

**Renga G., Bellet MM., Stincardini C., Pariano M., Oikonomou V., Vilella VR. et al. (2019).** To Be or Not to Be a Pathogen: *Candida albicans* and Celiac Disease. *Front Immunol*; 10, P2844.

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

**Roujon, P., Guidicelli, G., Moreau, J. F., & Taupin, J. L. (2013).** Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), e5-e11. 31- Mouterde, O., Dumant, C., & Mallet, E. (2013). Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant. *Pathologie Biologie*, 61(3), e53-e55.

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

**Roujon, P., Guidicelli, G., Moreau, J. F., & Taupin, J. L. (2013).** Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), e5-e11.

**Rubio-Tapia, A., Kelly, D. G., Lahr, B. D., Dogan, A., Wu, T. T., & Murray, J. A. (2009).** Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*, 136(1), 99-107.

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

**Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., ...&Ullrich, R. (2012).** Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine*, 10(1), 1-12

**Seth, A., Fang Yan, D. Brent Polk, et R. K. Rao. ( 2008).** « Probiotics Ameliorate the Hydrogen Peroxide- Induced Epithelial Barrier Disruption by a PKC- and MAP Kinase-

Dependent Mechanism ». American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology 294 (4), P1060-1069. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00202>.

**Si-salah H. (2010).**Anatomie appareil digestif. En Nakhla. Alger. P 12-61.

**Smallwood TB., Giacomini PR., Loukas A., MulvennaJP., Clark RJ., Miles JJ. (2017).** Helminth immune- modulation in autoimmune disease. Front Immunol; 8 :453.

**Stecher, Maier et Hardt. (2013).** Blooming in the gut: How dysbiosis might contribute to pathogen evolution. Nature Reviews Microbiology 11(4), P277-84.

**Talal, A. H., Murray, J. A., Goeken, J. A., & Sivitz, W. I. (1997).**Celiac disease in an adult population with insulin-dependent diabetes mellitus: use of endomysial antibody testing. American Journal of Gastroenterology, 92(8).

**Clot, F., Babron, M. C., & Clerget-Darpoux, F. (2001).**La génétique de la maladie cœliaque. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 4(4), 263-7.

**Denery-Papini, S., Popineau, Y. et Gueguen, J. (2001).**Implication des protéines de céréales dans la maladie cœliaque. Cah. Nut. Diét., 36(1), 43-51.

**Boudraa, G., Bessahraoui, M., Bouziane Nedjadi, K., Niar, S., Naceur, M., Bouchetara, A., ... & Touhami, M.**

**(2008).** Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007). SFP 013: 949.

**Tau, C., Mautalen, C., De Rosa, S., Roca, A., & Valenzuela, X. (2006).**Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a gluten-free diet. European journal of clinical nutrition, 60(3), 358-363.

**Thom.S, Lomgo. B-M, Running. A, & Ashley.J. (2009).** Celiac Disease : A Guide to Successful Diagnosis and treatment. The journal for nurse practitioners, 244-23.

**vahedi. K, Bouhnik. Y & Matuchansky. C. (2021).**Maladie cœliaque de l'adulte gastroentérologie Clinique ET BIOLOGIQUE, 25 (02) : 485-494.

**Walker C, Buddington R(2010).** Dietary prebiotics: Current status and new definition, Food Science & Technology Bulletin Functional Foods 2010, 7(1), P1-19.

**Weber, A. L. (2012).** La maladie cœliaque: physiopathologie et traitement." Guide" de conseils pour le pharmacien d'officine (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

**Weber, A. L. (2012).** La maladie cœliaque: physiopathologie et traitement." Guide" de conseils pour le pharmacien d'officine (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

**West, J., Logan, R. F., Smith, C. J., Hubbard, R. B., & Card, T. R. (2004).** Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *Bmj*, 329(7468), 716-719.

**WGO. (2017).** World Gastroenterology Organisation global guidelines .article .Francisco G., MaryES., Eliakim R(2017):probiotique et prebiotique . (Etats-Unis).page 10.

**Yatsunenکو, Tanya, Federico E. Rey, Mark J. Manary, Indi Trehan, Maria Gloria Dominguez-Bello, Monica**

**Contreras, Magda Magris, et al. (2012).** Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*

486 (7402), P 22227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>.

**Yoosuf S, Makharia GK. (2019).** Evolving Therapy for Celiac Disease. *Front Pediatr*; 7:193.

**Yu L.C., Wang J.T., Wei S.C., Ni Y.H. (2012).** Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol*; 3(1); 27-43.

**Zarkadas, M., Cranney, A., Case, S., Molloy, M., Switzer, C., Graham, I. D., ... &**

**Burrows, V. (2006).** The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet*, 19(1): 41-49.

**Zoetendal E.G., Akkermans A.D., Akkarmans-van, Fliet w.M. (2001).** The host genotype affects the bacterial community in the human intestinal tract. *Microb. Eco. Health Dis.* 13, P129-34.

## Résumé

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à l'ingestion de gluten responsable d'une atrophie villositaire et un syndrome de malabsorption chez des individus génétiquement prédisposés.

L'objectif de ce travail vise à comprendre les différents paramètres identifiant la maladie cœliaque et le changement du microbiote intestinal au cours de cette maladie.

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes : bactéries, virus, champignons non pathogènes et des archées. Il est principalement situé dans l'intestin grêle et le côlon. Chez un homme sain, il existe quatre types de phylums bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria*. Il existe aussi deux espèces des archées appartenant à deux genres différents dans la famille des *Methanobacteriaceae* et *Methanosphaera stadtmaniae*. Concernant la recherche des champignons, elle n'était pas sujet de la discussion avec une absence totale des protozoaires, mais pour les virus seulement des sinophages qui sont identifiés.

La composition du microbiote intestinal chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque est différente par rapport à la personne saine. Certains virus comme l'adénovirus ou le rotavirus ce sont des agents infectieux favorisant le développement de cette maladie. Mais pour les bactéries il y'a plusieurs changements: une diminution des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, une augmentation des bactéries à Gram négatives comme *Bacteroides* et *E.coli*, une accumulation de *Bacteroides fragilisa*, une réduction significative de l'abondance de *Bacteroides*, de *Ruminococcus* et de *Veillonella*, et les *bifidobactéries* étaient particulièrement réduites chez les patients atteints de MC.

Ils ont observé aussi des changements au niveau du microbiote fongique ou se trouve des levures *Candida sp* et *Saccharomyces sp* sont plus élevés dans la matière fécale.

Finalement, il faut mettre en considération les parasitaires intestinaux qui sont retrouvés dans les selles des personnes atteints de maladie cœliaque : *Blastocystis hominis*, *Dientoembafragilis*, *Nector americanus*, *Trichuris trichuria*, et *Enterobius vermicularis*.

**Mots-clefs:** Maladie cœliaque, tube digestif, microbiote intestinal, régime sans gluten.

## Abstract

Celiac disease is an autoimmune enteropathy related to the ingestion of gluten responsible for villus atrophy and malabsorption syndrome in genetically predisposed individuals.

The aim of this work is to understand the different parameters identifying celiac disease and the change in intestinal microbiota during this disease.

The intestinal microbiota is all microorganisms: bacteria, viruses, non-pathogenic fungi and archaea. It is mainly located in the small intestine and colon.

In a healthy man, there are four types of bacterial phylums: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Proteobacteria*. There are also two Archaea species belonging to two different genera in the family *Methanobacteriaceae* and *Methanosphaera stadtmaniae*. Regarding the search for fungi, it was not subject to discussion with a total absence of protozoa, but for viruses only sinophages that are identified.

The composition of the intestinal microbiota in people with celiac disease is different from the healthy person. Some viruses such as adenovirus or rotavirus are infectious agents promoting the development of this disease. But for bacteria there are several changes: a decrease in the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, an increase in Gram negative bacteria like *Bacteroides* and *E.coli*, an accumulation of *Bacteroides fragilisa*, a significant reduction in the abundance of *Bacteroids*, *Ruminococcus* and *Veillonella*, and *Bifidobacteria* were particularly reduced in patients with CD.

They also observed changes in the fungal microbiota which found the yeasts *Candida sp* and *Saccharomyces sp* are higher in the fecal matter.

Finally, we must consider the intestinal parasites that are found in the stools of people with celiac disease: *Blastocystis hominis*, *Dientoemba fragilis*, *Nector americanus*, *Trichuris trichuria*, and *Enterobius vermicularis*.

**Key words:** celiac disease, digestive tract, gut microbiota, gluten-free diet.

## ملخص

مرض الاضطرابات الهضمية هو اعتلال معوي للمناعة الذاتية مرتبط بابتلاع الغلوتين المسئول عن ضمور الزغابات ومتلازمة سوء الامتصاص لدى الأفراد المهيئين وراثياً.

الهدف من هذا العمل هو فهم المعايير المختلفة التي تحدد مرض الاضطرابات الهضمية والتغير في جراثيم الأمعاء أثناء هذا المرض.

الجراثيم المعوية هي جميع الكائنات الحية الدقيقة: البكتيريا والفيروسات والفطريات غير المرضية والعنايق تقع بشكل أساسي في الأمعاء الدقيقة والقولون.

عند الشخص السليم هناك أربعة أنواع من الشعب البكتيرية: *Firmicutes* و *Bacteroidetes* و *Actinobacteria* و *Proteobacteria*. هناك أيضاً نوعان من العنايق ينتمون إلى جنسين مختلفين في عائلة *Methanobacteriaceae* و *Methanosphaera stadtmaniae*. فيما يتعلق بالبحث عن الفطريات، لم يكن خاضعاً للمناقشة مع الغياب التام للأوليات، ولكن بالنسبة للفيروسات فقط *sinophages* التي تم تحديدها.

يختلف تكوين الجراثيم المعوية لدى الأشخاص المصابين بمرض الاضطرابات الهضمية عن الشخص السليم. بعض الفيروسات مثل *adenovirus* أو *le rotavirus* هي عوامل معدية تعزز تطور هذا المرض. ولكن بالنسبة للبكتيريا، هناك العديد من التغييرات: انخفاض في جنس *Lactobacillus* و *Bifidobacterium*، وزيادة في البكتيريا سالبة الجرام مثل *Bacteroides* و *E.coli*، وتراكم *Bacteroides fragilis*، وانخفاض كبير في وفرة *Bacteroides* و *Ruminococcus* و *Veillonella* و *les bifidobactéries* منخفضة بشكل خاص في المصابين بالمرض الذين يعانون من مرض الاضطرابات الهضمية.

لاحظوا أيضاً تغيرات في الجراثيم الفطرية حيث تم العثور على الخمائر *Candida sp* و *Saccharomyces sp* أعلى في البراز أخيراً، يجب الأخذ بعين الاعتبار في الطفيليات المعوية التي توجد في براز الأشخاص المصابين بمرض الاضطرابات الهضمية *Blastocystis hominis*, *Dientoemba fragilis*, *Nector americanus*, *Trichuris trichuria* و *Enterobiu vermiculari*.

الكلمات المفتاحية: مرض الاضطرابات الهضمية، الانبوب الهضمي، الجراثيم المعوية، النظام الغذائي الخالي من الغلوتين.

Année universitaire : 2021-2022	Présenté par : SAADALLAH ROKIA BOUCHLOUKHE ZAHRA
<b>Thème : La flore intestinale et la maladie cœliaque (Etude comparative)</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Ecologie Microbienne</b>	
<p>La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à l'ingestion de gluten responsable d'une atrophie villositaire et un syndrome de malabsorption chez des individus génétiquement prédisposés.</p> <p>L'objectif de ce travail vise à comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie en particulier la flore intestinale.</p> <p>Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes : bactéries, virus, champignons non pathogènes et des archées. Il est principalement situé dans l'intestin grêle et le côlon.</p> <p>Chez un homme sain, il existe quatre types de phylums bactériens : <i>Firmicutes</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Actinobacteria</i>, et <i>Proteobacteria</i>. Il existe aussi deux espèces des archées appartenant à deux genres différents dans la famille des <i>Methanobacteriaceae</i> et <i>Methanosphaera stadtmaniae</i>. Concernant la recherche des champignons, elle n'était pas sujet de la discussion avec une absence totale des protozoaires, mais pour les virus seulement des sinophages qui sont identifiés.</p> <p>La composition du microbiote intestinal chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque est différente par rapport à la personne saine. Certains virus comme l'adénovirus ou le rotavirus ce sont des agents infectieux favorisant le développement de cette maladie. Mais pour les bactéries il y'a plusieurs études pour établir les changements dans la composition du microbiote intestinal, parmi ces changements: une diminution des genres <i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i>, une augmentation des bactéries à Gram négatives comme <i>Bacteroides</i> et <i>E.coli</i>, une accumulation de <i>Bacteroides fragilisa</i>, une réduction significative de l'abondance de <i>Bacteroides</i>, de <i>Ruminococcus</i> et de <i>Veillonella</i>, et les <i>bifidobactéries</i> étaient particulièrement réduites chez les patients atteints de MC.</p> <p>Ils ont observé aussi des changements au niveau du microbiote fongique ou se trouve des levures <i>Candida sp</i> et <i>Saccharomyces sp</i> sont plus élevés dans la matière fécale.</p> <p>Finalement, n'oubliez pas les parasitaires intestinaux qui sont retrouvés dans les selles des personnes atteints de maladie cœliaque: <i>Blastocystis hominis</i>, <i>Dientoemba fragilis</i>, <i>Nector americanus</i>, <i>Trichuris trichuria</i>, et <i>Enterobius vermicularis</i>.</p>	
<b>Mots-clefs:</b> maladie cœliaque, tube digestif, flore intestinale, régime sans gluten.	
<b>Laboratoires de recherche :</b> Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (Université Frères Mentouri, Constantine 1).	
<p><b>Encadreur:</b> Mr. CHABBI R. (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p> <p><b>Examineur 1:</b> Mme ABDELAZIZ O. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p> <p><b>Examineur 2:</b> Mme ALMI H. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p>	