



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : ميكروبيولوجيا

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Enrichissement d'une farine hypo-protidique et sans gluten

Présenté par : CHERFA sirine

Le : 19/06/2024

KHELIFA CHELIHI norhane

Jury d'évaluation :

Président : Mr Rezgoun mohamed larbi (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrantes : Mme Zerman Feriel (MAA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Mme Benkahoul Malika (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : Mme Meghnous Ouissem (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : ميكروبيولوجيا

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Enrichissement d'une farine hypo-protidique et sans gluten

Présenté par : CHERFA sirine

Le : 19/06/2024

KHELIFA CHELIHI norhane

Jury d'évaluation :

Président : M Rezgoun mohamed larbi (Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrantes : Mme Zerman Feriel (MAA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Mme Benkahoul Malika (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : Mme Meghnous Ouissem (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier Allah, le tout Puissant et Le Miséricordieux, de nous a donné la force, la santé, la volonté et la patience de réaliser ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos encadreurs Mme Zermane feriel et Mme Benkahoul Malika pour la confiance qu'ils nous ont accordée en acceptant de superviser ce travail, pour nous avoir dirigé et guidé tout au long de la réalisation de ce travail. Leur soutien inestimable, encouragement constant et leurs conseils éclairés qui ont été essentiels pour mener à bien ce travail.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent aussi aux membres du jury :

Mr Rezgoun mohamed larbi et

Mme Meghnous Ouissem

Nous disons merci à toutes les personnes qui ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nous tenons à remercier chaleureusement notre famille pour leur soutien constant, leur encouragement et leur motivation tout au long de ce parcours académique.

Résumé

Les maladies héréditaires du métabolisme et la maladie cœliaque sont des affections chroniques exigeant une gestion médicale attentive et une stricte conformité à des régimes alimentaires spécifiques pour minimiser les risques de complications. En Algérie, les produits hypo-protidiques et les produits sans gluten spéciaux pour la gestion diététique de ces conditions médicales sont rares et coûteux. De plus, ces produits sont souvent pauvres en nutriments essentiels pour la santé des patients. Ce travail vise à développer une farine hypo-protidique et sans gluten, enrichie naturellement en vitamines et en minéraux tout en respectant la spécificité de ces maladies afin de garantir une alimentation équilibrée et saine et améliorer la qualité de vie des patients. Un traitement statistique a été réalisé afin d'opter pour le choix des produits riches (vitamines et minéraux). Cette étude a conduit à la sélection de trois facteurs A, F et G pour leur effet significatif sur la qualité de la farine.

Mots clés : maladies héréditaires du métabolisme, maladie cœliaque, produit hypo-protidique, produit sans gluten, enrichissement, produits naturels.

Summary

Hereditary metabolic diseases and celiac disease are chronic conditions requiring careful medical management and strict compliance with specific diets to minimize the risk of complications. In Algeria, hypo-protein products and special gluten-free products for the dietary management of these medical conditions are rare and expensive. In addition, these products are often poor in essential nutrients for the health of patients. This work aims to develop a hypo-protein and gluten-free flour, naturally enriched with vitamins and minerals while respecting the specificity of these diseases to ensure a balanced and healthy diet and improve the quality of life of patients. A statistical treatment was carried out in order to opt for the choice of rich products (vitamins and minerals). This study led to the selection of three factors A, F and G for their significant effect on flour quality.

Keywords: hereditary diseases of the metabolite, celiac disease, hypo-protein product, gluten-free product, enrichment, natural products.

ملخص

أمراض التمثيل الغذائي الوراثية وأمراض الاضطرابات الهضمية هي حالات مزمنة تتطلب إدارة طبية دقيقة وامتثالاً صارماً لأنظمة غذائية محددة لتقليل مخاطر المضاعفات. في الجزائر، تعتبر منتجات نقص البروتين والمنتجات الخاصة الخالية من الغلوتين للإدارة الغذائية لهذه الحالات الطبية نادرة ومكلفة. بالإضافة إلى ذلك، غالباً ما تكون هذه المنتجات فقيرة في العناصر الغذائية الأساسية لصحة المرضى. يهدف هذا العمل إلى تطوير دقيق خالٍ من البروتين الخالي من الغلوتين، غني بشكل طبيعي بالفيتامينات والمعادن مع احترام خصوصية هذه الأمراض لضمان نظام غذائي متوازن وصحي وتحسين نوعية حياة المرضى. وأجريت معالجة إحصائية لاختيار المنتجات الغنية (الفيتامينات والمعادن). أدت هذه الدراسة إلى اختيار ثلاثة عوامل A و F و G لتأثيرها الكبير على جودة الدقيق.

الكلمات الرئيسية: الأمراض الوراثية للأبيض، أمراض الاضطرابات الهضمية، منتج منخفض البروتين ، منتج خالٍ من الغلوتين، إثراء، منتجات طبيعية.

Liste des abréviations

AAN : Les acides aminés neutres.

AV : Atrophie villositaire.

AVST: Atrophie villositaire subtotal.

AVT : Atrophie villositaire totale.

ANR : Apports Nutritionnels de Référence.

BCKDHA : Branched Chain Keto Acid Dehydrogenase E1 Alpha Polypeptide.

BCKDHB : Branched Chain Keto Acid Dehydrogenase E1 Beta Polypeptide.

BH4 : La tétrahydrobioptérine.

BIA : Bacterial Inhibition Assay.

BIOCARD : Biochemical Cardiac Assessment.

BSA : albumine de sérum bovine.

C/V : Le rapport cryptes/villosités.

CAAp : La chromatographie des acides aminés plasmatiques.

CBS : Cystathionine bêta-synthase.

CD4 et 8 : Cluster de différenciation 4 et 8

CHU : Centre Hospitalo-universitaire.

CNCNDN : Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal.

DBS : Dried Blood Spot.

DBT : Dihydrolipoamide Branched Chain Transacylase E2.

DNPH : Di-nitro-phényl-hydrazine.

EDTA : L'acide éthylènediaminetétraacétique.

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

ESPGAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.

FAD : Food and Drug Administration.

FMA:FluorometricAssa

GAI : L'acidurie glutarique de type 1.

HAS : La Haute Autorité de Santé.

HLA : Human Leukocyte Antigen.

HPLC : High-Performance Liquid Chromatography.

HPPD : 4-Hydroxyphénylpyruvate dioxygénase.

HYPERLYS : Hyperlysinémie.

Ig A : Les Immunoglobulines A.

Ig G : Les Immunoglobulines G.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

IVA : Acidurie Isovalérique.

LAT1 : Amino acid transporter.

LIE : Lymphocytes intra-épithéliaux.

MC : La maladie cœliaque.

MHM : Les maladies héréditaires du métabolisme.

MMA : Acidurie Méthylmalonique.

MSUD : Mapple Urine Syrup Disease.

NASPGHAN : North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

NCA : National Celiac Association.

NTBC : 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione.

OGD : L'œsophago-gastro-duodéoscopie.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie.

PA : Acidurie Propionique.

PAH : La phénylalanine hydroxylase.

PBS : Phosphate-Buffered Saline.

PCC : Propionyl-CoAcarboxylase.

PCU : la phénylcétonurie.

Phe : La phénylalanine.

PHPAA : P-hydroxyphénylacétate.

PHPLA : P-hydroxyphényllactate.

PHPPA : Le p-hydroxyphénylpyruvate.

RCT : Le récepteur cellulaire T.

RSG : régime sans gluten.

RT-PCR : Real Time Polymerase Chain Reaction.

SAS : Société par Actions Simplifiée

SHS : Scientific Hospital Supplies.

SOD : Le déficit en sulfite oxydase.

TCA : Acide trichloracétique

TG2 : La transglutaminase tissulaire 2.

TH I : La tyrosinémie héréditaire de type I.

TH II : La tyrosinémie héréditaire de type II.

TH III : La tyrosinémie héréditaire de type III.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha.

Tyr : La tyrosine.

UCD : Le déficit en cycle de l'urée.

V : Villosités.

WGO:WorldGastroenterologyOrganisation

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Métabolisme de la phénylalanine dans l'organisme.	4
02	La prévalence PCU et différents phénotypes de déficit en HAP dans le monde.	6
03	Métabolisme de la phénylalanine dans l'organisme.	7
04	Schéma explicatif de la physiopathologie du PCU.	9
05	Carton de test de <i>Guthrie</i> .	11
06	Schéma décisionnel recommandé selon le chiffre de phénylalanine obtenu au dépistage à J3.	13
07	La dégradation oxydative de trois acides aminés ramifiés : leucine, isoleucine et valine.	16
08	Le métabolisme de tyrosine.	21
09	Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale.	28
10	Séroprévalence mondiale de la maladie cœliaque.	30
11	Le modèle de l'iceberg.	31
12	Mécanisme physiopathologique de la MC.	34
13	Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque.	38
14	Comparaison entre une muqueuse normale et une atrophie villositaire totale.	42
15	Comparaison entre Aspects endoscopiques d'une muqueuse normale et d'atrophie villositaire totale au niveau du deuxième duodénum.	42
16	Le système de classification Marsh des villosités intestinales.	43
17	Organigramme du protocole d'extraction des protéines.	58
18	La courbe d'étalonnage de Bradford.	59
19	Concentration des protéines des différents échantillons.	62
20	Teneur en cendre des différents échantillons.	63

21	Les courbes des standards des vitamines hydrosolubles. (a) : vitamine B1 ; (b) : vitamine B6 ; (c) : vitamine B9.	65
22	Les courbes des standards des vitamines liposolubles. (a) : vitamine K1 ; (b) : vitamine E.	66
23	Composition en Vitamines des différents Échantillons.	67

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Principales manifestations cliniques et paracliniques de la maladie cœliaque de l'adulte.	37
02	Comparaison des tests des anticorps intervenant dans la maladie cœliaque.	40
03	Les différents grades d'atrophie villositaire avec leurs descriptions, caractéristiques histologiques et éventuelles altérations associées.	44
04	Relation entre les niveaux codés et les niveaux réels des facteurs.	55
05	Composition des 8 échantillons selon le plan statistique.	55
06	L'analyse statistique des résultats des protéines et minéraux.	63
07	L'analyse statistique des résultats des vitamines hydrosolubles.	68
08	L'analyse statistique des résultats des vitamines liposolubles.	69
09	La quantité des protéines à consommer selon l'âge de patient.	71

Table des matières

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Les maladies héréditaires du métabolisme

1. Définition des maladies héréditaires métaboliques..... 3

2. Les différents types des maladies héréditaires métaboliques 3

2.1 La phénylcétonurie..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.1.1 Définition 3

2.1.2 Historique 4

2.1.3 Épidémiologie 5

2.1.4 Mécanisme physiopathologique 7

2.1.5 Classification 9

2.1.6 Symptômes 10

2.1.7 Diagnostic..... 11

2.1.8 Traitement 13

2.2 La leucinose..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.1 Définition 15

2.2.2 Formes cliniques..... 16

2.2.3 Diagnostic..... 17

2.2.4 Traitement 19

2.3 La tyrosinémie..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.3.1 Définition 20

2.3.3 Diagnostic..... 22

2.3.4 Traitement 23

2.4 L'acidémie méthylmalonique et l'acidémie propionique 24

2.5 L'homocystinurie 24

2.6 L'acidurie glutarique de type 1 (GA1) 25

2.7 L'acidémie isovalérique (IVA) 25

2.8 L'hyperlysinémie (HYPERLYS) 25

2.9 Le déficit en sulfite oxydase (SOD) 25

2.10 Le déficit en cycle de l'urée (UCD) 26

Chapitre II : La maladie coeliaque

1. Définition	28
2. Historique.....	28
3. Epidémiologie	29
4. Facteurs d'apparition	32
4.1 La génétique	32
4.2 L'environnement	32
5. Physiopathologie.....	33
6. Formes cliniques	35
7. Manifestations cliniques	36
8. Diagnostic	37
8.1 L'anamnèse.....	38
8.2 Diagnostic sérologique.....	39
8.3 Diagnostic histologique.....	41
9. Complications	44
10. Traitement.....	45
10.1 Objectif du régime sans gluten.....	45
10.2 Evaluation d'efficacité du régime sans gluten.....	45

Chapitre III : Produits hypo-protidique et sans gluten

1. Produits Hypo-protidiques	47
1.1 Définition	47
1.2 Catégories des produits hypo-protidiques	47
2. Produits sans gluten	49
2.1 Définition	49
2.2 Catégories de produits sans gluten	49
3. Avantages et inconvénients.....	51

Matériel et méthodes

1. Matériel	53
2. Méthodes.....	53
2.1 Préparation de la farine.....	53
2.1.1 Préparation de la farine de base.....	53
2.1.2 Préparation des produits d'enrichissement.....	54
2.2 Echantillonnage.....	54
2.2.1 Plan statistique.....	54
2.2.2 Analyse statistique (traitement par un logiciel).....	56
3. Analyse physico-chimique des mélanges	56

3.1	Détermination du taux des cendres	56
3.2	Dosage des protéines.....	57
3.2.1	Extraction des protéines	57
3.2.2	Détermination de la concentration des protéines.....	58
4.	Dosage des vitamines.....	59
4.1	Préparation des échantillons.....	59
4.2	Analyse par HPLC	60

Résultats et discussion

I.	Résultats.....	62
1.	Dosage des protéines.....	62
2.	Détermination du taux de cendres.....	62
3.	Analyse statistique et sélection des facteurs (protéines et minéraux).....	63
3.1	Effet du facteur A.....	64
3.2	Effet du facteur B.....	64
3.3	Effet du facteur D.....	64
3.4	Effet du facteur F.....	64
3.5	Effet du facteur G.....	64
4.	Dosage des vitamines.....	64
5.	Analyse statistique et sélection des facteurs (vitamines).....	67
II.	Discussion des résultats	69

Conclusion

Références bibliographiques

Introduction

L'Algérie, comme de nombreux autres pays, est confrontée à une augmentation notable des maladies métaboliques et des troubles alimentaires spécifiques (**WHO, 2023**). Ces affections, qui se distinguent par leur impact considérable sur la santé des individus touchés, nécessitent une prise en charge médicale rigoureuse et des régimes alimentaires stricts pour prévenir des complications graves.

La thérapie nutritionnelle fait partie intégrante du traitement et la gestion de ces maladies chroniques. En adoptant une approche diététique ciblée, elle vise à optimiser la santé nutritionnelle et physiologique, prévenir les complications aiguës et à long terme, de même que les maladies et les troubles associés et améliorer la qualité de vie des patients. Cette approche thérapeutique repose sur l'adaptation des apports alimentaires aux besoins spécifiques des individus, en tenant compte des particularités métaboliques et des contraintes diététiques imposées par chaque pathologie (**Dworatzek, 2013**). Elle est particulièrement pertinente pour les maladies héréditaires du métabolisme et la maladie cœliaque, deux conditions qui nécessitent des régimes alimentaires stricts et spécifiques pour éviter les complications.

Les maladies héréditaires du métabolisme constituent un groupe de troubles génétiques qui affectent la capacité de l'organisme à métaboliser correctement certains acides aminés. Elles comprennent diverses conditions telles que la phénylcétonurie, la leucinose et l'homocystinurie, chacune caractérisée par des anomalies spécifiques dans les enzymes ou d'autres protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire, entraînant des perturbations métaboliques potentiellement dangereuses par accumulation toxique ou insuffisance de certains acides aminés. Ces affections peuvent se manifester dès la petite enfance, souvent avec des symptômes graves notamment des retards de développement, des troubles neurologiques et des dysfonctionnements organiques. Leur gestion nécessite une restriction sévère en protéines pour éviter l'accumulation toxique de métabolites tout en assurant un apport suffisant en autres nutriments essentiels pour assurer une croissance et un développement normaux (**Saudubray et Sedel, 2009**).

La maladie cœliaque, quant à elle, est une maladie auto-immune qui se déclenche par l'ingestion de gluten, une protéine présente dans le blé, l'orge et le seigle. L'ingestion de gluten chez les individus atteints provoque une réaction immunitaire qui endommage la muqueuse de l'intestin grêle, entraînant une malabsorption des nutriments ce qui peut conduire à une variété de symptômes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales,

des diarrhées, des ballonnements, ainsi que des symptômes systémiques comme la fatigue, l'anémie et la perte de poids. La seule thérapie efficace pour la maladie cœliaque est un régime strict sans gluten à vie, ce qui nécessite une vigilance constante pour éviter la contamination croisée et les aliments cachés contenant du gluten (**Weber, 2012**).

Bien que le marché des produits hypo-protidiques et sans gluten ait considérablement évolué, ces produits présentent encore des lacunes nutritionnelles importantes. Les produits hypo-protidiques destinés aux patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme et les produits sans gluten nécessaires pour les patients souffrant de la maladie cœliaque, sont souvent déficients en vitamines et minéraux essentiels. Cette insuffisance nutritionnelle peut aggraver le risque de carences chez les patients, compromettant ainsi leur santé globale et leur bien-être. De plus, le coût élevé de ces produits notamment en raison des frais d'importation constitue un défi majeur en Algérie, limitant l'accessibilité pour de nombreux patients et rendant la gestion nutritionnelle de ces conditions chroniques financièrement difficile. Ces défis soulignent la nécessité d'explorer des solutions innovantes adaptées au contexte local pour améliorer la disponibilité, l'accessibilité et la qualité nutritionnelle des produits destinés à ces populations vulnérables en Algérie.

Face à ces défis, ce mémoire de fin d'études se propose de développer une farine deux en un hypo-protidique et sans gluten enrichie naturellement en vitamines et minéraux essentiels, spécifiquement conçue pour les personnes atteintes de certaines maladies héréditaires du métabolisme et de la maladie cœliaque. L'objectif est de développer un produit alimentaire qui non seulement respecte les contraintes alimentaires strictes imposées par ces pathologies, mais aussi comble les carences nutritionnelles en fournissant les éléments nutritifs essentiels pour une alimentation équilibrée et saine.

Chapitre I
Les maladies héréditaires du
métabolisme

Maladies héréditaires du métabolisme

Les acides aminés, constituants fondamentaux des protéines, sont essentiels à de nombreux processus biologiques, y compris la croissance, le développement et le fonctionnement normal des organes et des tissus. Ils subissent un métabolisme complexe rigoureusement régulé par un ensemble complexe d'enzymes pour assurer un équilibre délicat dans l'organisme (Wu, 2009). Cependant, plusieurs facteurs peuvent perturber ce processus, entraînant des troubles métaboliques potentiellement nocifs caractérisés par une accumulation toxique ou une carence en certains acides aminés. Ces troubles sont connus sous le nom d'aminopathies ou maladies métaboliques des acides aminés (Ricquier, 2005).

1. Définition des maladies héréditaires du métabolisme

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) représentent un groupe d'affections génétiques ayant en commun la dysfonction d'enzymes ou d'autres protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire. Il est admis que sur les 4000 à 6000 maladies métaboliques potentiellement existantes seules près de 500 sont actuellement identifiées. Les MHM peuvent affecter n'importe quel organe. Cependant, dans la très grande majorité des cas, elles touchent le système nerveux ou le muscle (Ricquier, 2005).

2. Différents types des maladies héréditaires du métabolisme

Bien que la plupart des MHM soient rares, elles représentent dans leur ensemble une cause significative de graves complications (Labarthe, 2010). La maladie métabolique héréditaire la plus connue, bien que restant rare, est la phénylcétonurie (Blau *et al.*, 2010).

2.1 Phénylcétonurie

2.1.1 Définition

La phénylcétonurie (PCU) est la maladie la plus courante causée par des anomalies innées du métabolisme des acides aminés (Hillert *et al.*, 2020). C'est un trouble métabolique héréditaire autosomique récessif provoqué par un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH), l'enzyme responsable de la conversion de la phénylalanine (Phe) en tyrosine (Tyr) (figure 01).

En l'absence de traitement, la PCU peut provoquer une accumulation excessive de phénylalanine dans le sang et le cerveau, entraînant une déficience intellectuelle, des crises d'épilepsie et des problèmes de comportement (Blau *et al.*, 2017).

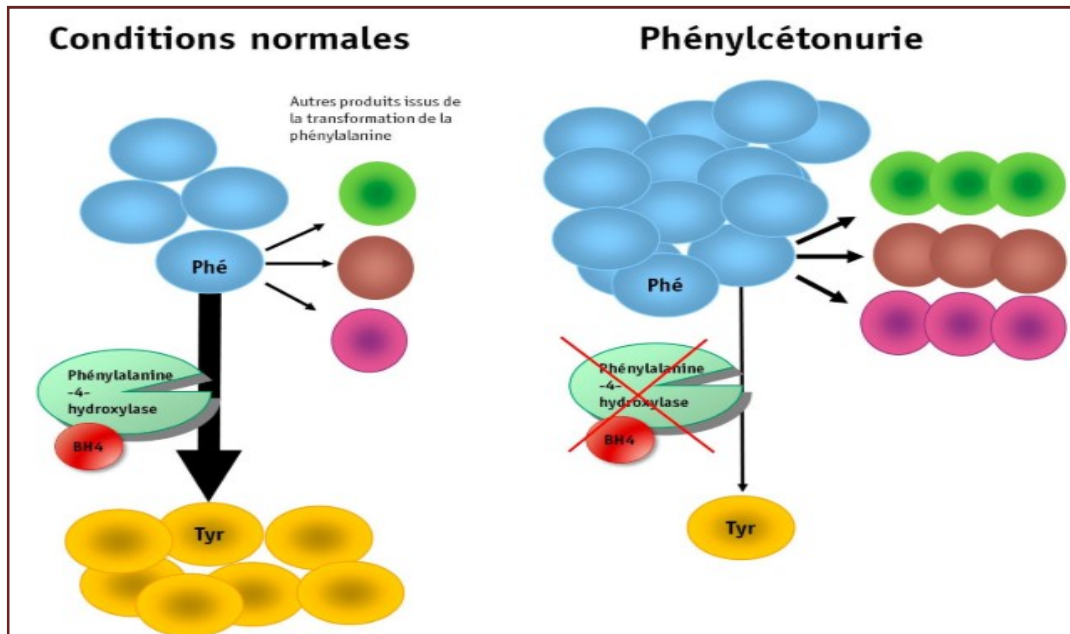


Figure 01 : Métabolisme de la phénylalanine dans l'organisme (Spronsen *et al.*, 2021).

2.1.2 Historique

En 1943, la première découverte de la PCU a été faite par le pédiatre norvégien *Asbjørn Følling* en identifiant une concentration élevée de phénylpyruvate dans l'urine d'une odeur inhabituelle de deux enfants atteints de retard mental sévère (Dan et Piazza, 2001).

En 1953, *Horst Bickel* a mis en place le premier régime alimentaire spécial pour les enfants atteints de PCU, pauvre en phénylalanine. Ce traitement diététique montre des améliorations notables des symptômes.

Dans les années 1960, *Robert Guthrie* a développé un test simple (détaillé dans la partie diagnostic) pour détecter l'hyperphénylalaninémie (test de Guthrie). Grâce auquel la détection précoce et le traitement ont empêché le retard mental associé à la maladie (Feillet, 2006).

Au cours des années 1970 et 1980, le dépistage néonatal devient test standard dans les programmes de santé publique à l'échelle mondiale. Parallèlement, le développement de

formules médicales spécifiques pour les patients atteints de la PCU révolutionne la gestion nutritionnelle de la maladie.

Ces formules médicales sont des préparations nutritionnelles spécialisées qui contiennent un équilibre précis d'acides aminés essentiels, de vitamines, de minéraux et d'autres nutriments nécessaires. Elles sont formulées pour être très faibles en phénylalanine, l'acide aminé que les patients atteints de PCU ne peuvent pas métaboliser correctement. Ces compléments sont essentiels pour permettre aux patients de maintenir un régime alimentaire strict et contrôlé en phénylalanine, tout en assurant un apport adéquat en autres nutriments nécessaires.

Les années 1990 apportent des avancées en génétique qui permettent de mieux comprendre les mutations spécifiques du gène PAH responsable de la PCU, améliorant ainsi le diagnostic génétique (**Cournarie, 2011**).

En 2018, la FDA approuve le pegvaliase (Palynziq), un traitement enzymatique substitutif qui aide à réduire les niveaux de phénylalanine dans le sang des adultes atteints de PCU.

2.1.3 Épidémiologie

La prévalence de la PCU présente des variations significatives selon les ethnies et selon les différentes zones géographiques mondiales avec une moyenne d'environ 1/10 000 nouveau-nés (figure 02).

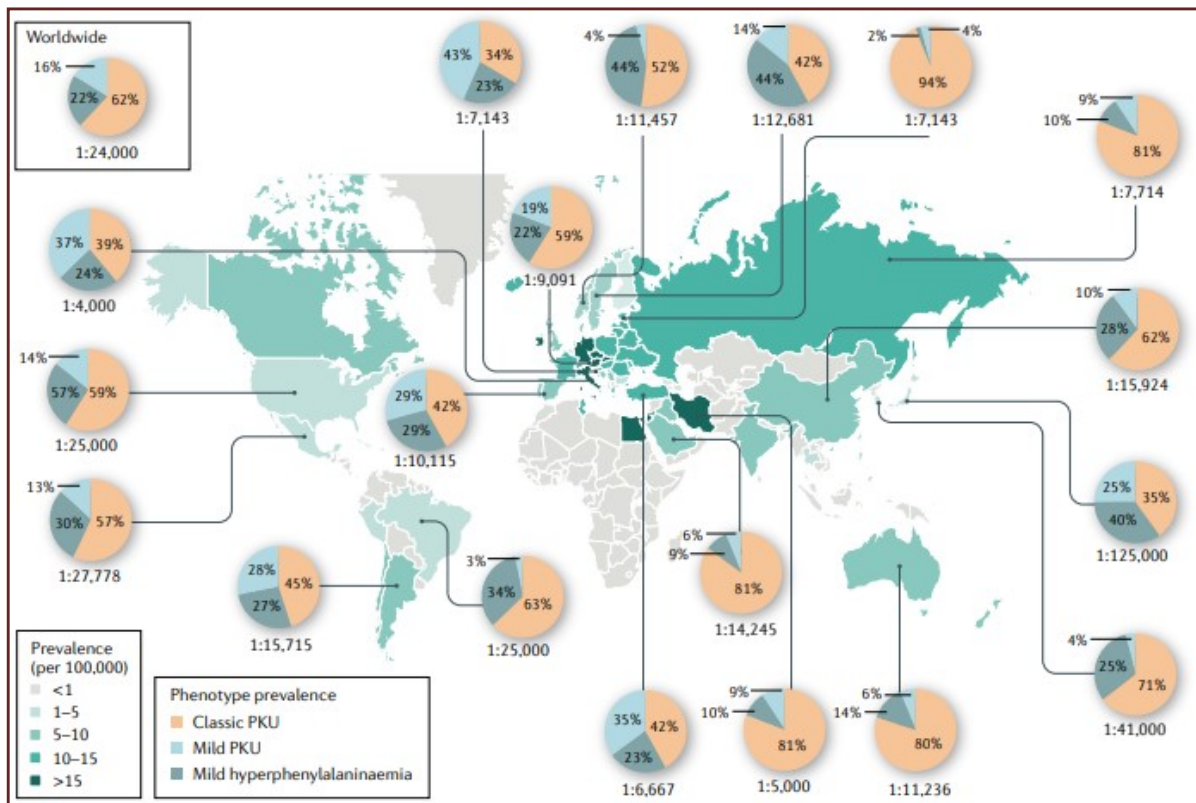


Figure 02 : La prévalence PCU et différents phénotypes de déficit en HAP dans le monde (Spronsen *et al.*, 2021).

En Europe, la prévalence est d'environ un cas pour 10 000 naissances vivantes, bien que ce chiffre soit plus élevé dans certaines régions. La Turquie, en raison d'un taux de consanguinité élevé, connaît une hyperphénylalaninémie persistante dans environ une naissance sur 4 000, et des taux similaires sont observés en Irlande du Nord. La Finlande possède la prévalence la plus faible d'Europe, avec un seul cas pour 100 000 naissances.

Aux États-Unis, la prévalence est d'un cas pour 15 000 naissances. En Amérique latine, la prévalence varie d'un cas pour 50 000 à un pour 25 000 naissances, avec une incidence plus élevée dans les régions du sud.

En Asie, la prévalence varie, avec des estimations allant d'un cas pour 15 000 à un pour 100 000 naissances dans certaines régions de Chine, de moins d'un cas pour 200 000 en Thaïlande et d'environ un pour 70 000 au Japon.

L'Afrique, en revanche, présente une prévalence remarquablement faible de la phénylcétonurie (Spronsen *et al.*, 2021).

En Algérie, en 2021 le Pr. Lyes Yargui, chef du service du laboratoire central de biochimie du CHU Mustapha Bacha a déclaré à l'agence de presse algérienne que la phénylcétonurie est la maladie rare la plus fréquente en Algérie avec 500 cas sur l'ensemble du territoire.

2.1.4 Mécanisme physiopathologique

La phénylcétonurie est associée à un déficit de dégradation de la Phe, un acide aminé essentiel fourni uniquement par l'alimentation (**Wiedemann *et al*, 2020**). Cette réaction de dégradation nécessite l'action d'une enzyme spécifique, la phénylalanine-4-hydroxylase (PAH), en présence d'une substance appelée tétrahydrobioptérine (ou BH4), agissant comme un cofacteur essentiel pour la PAH (**Demczko, 2021**) (figure 03).

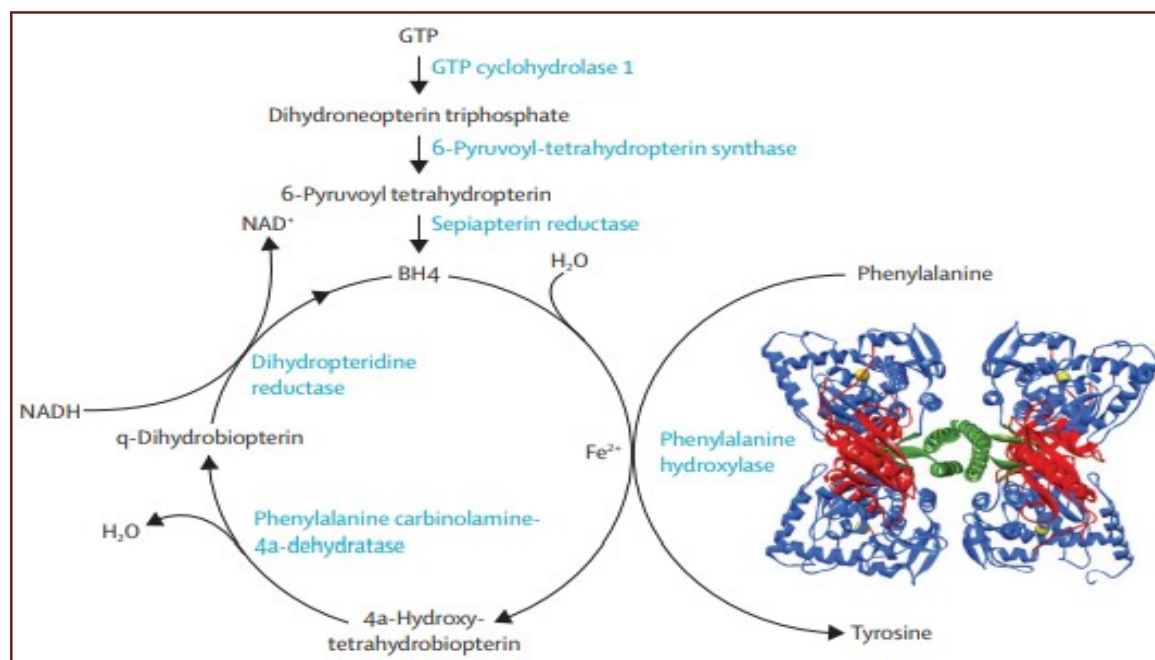


Figure 03 : Métabolisme de la phénylalanine dans l'organisme (Van Spronsen *et al.*, 2017).

La PHA est codée par le gène PAH, situé sur le chromosome 12, contient les instructions nécessaires à la production de cette enzyme vitale. Une mutation au niveau du gène PAH conduit à une production insuffisante ou à un dysfonctionnement de l'enzyme PAH. En cas de l'absence de PAH fonctionnelle ou son déficit, la phénylalanine ne peut plus être convertie en tyrosine. Bien que d'autres enzymes puissent transformer une partie de la Phe alimentaire en composés comme les phénylcétones : des substances particulières présentes dans les urines des patients non traités, sont à l'origine du nom phénylcétonurie

(Masson, 2006), ce mécanisme n'est pas suffisant pour empêcher une accumulation excessive de la Phe. Cette accumulation devient toxique, surtout pour le cerveau.

Lorsque la concentration sanguine de Phe augmente, elle entraîne un passage excessif de cette substance dans le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique via le transporteur LAT1 (large neutral amino acid transporter) ce qui provoque une toxicité cérébrale chez les personnes atteintes de PCU.

La Phe a un effet toxique direct sur la neurotransmission et la fonction cérébrale, et peut également inhiber les enzymes clés impliquées dans la fonction cérébrale.

De plus, la concentration élevée de Phe dans le cerveau entraîne une carence en autres acides aminés essentiels : les acides aminés neutres (AAN) (tyrosine, tryptophane, thréonine, méthionine, valine, isoleucine, leucine, histidine), car leur transport intracérébral est entravé par la compétition avec le transporteur LAT1 le transporteur commun à tous les acides aminés neutres. Cette carence en acides aminés essentiels altère la capacité du cerveau à synthétiser les protéines.

Cette carence en PAH provoque également une diminution de la synthèse de tyrosine, qui est un acide aminé précurseur de certains neurotransmetteurs comme la dopamine et les catécholamines, dont le déficit contribue à la pathogénie de la PCU (figure 04).

Ces anomalies combinées sont responsables du développement de déficits neurologiques, cognitifs et neuropsychologiques chez les individus atteints de PCU (Wiedemann *et al*, 2020).

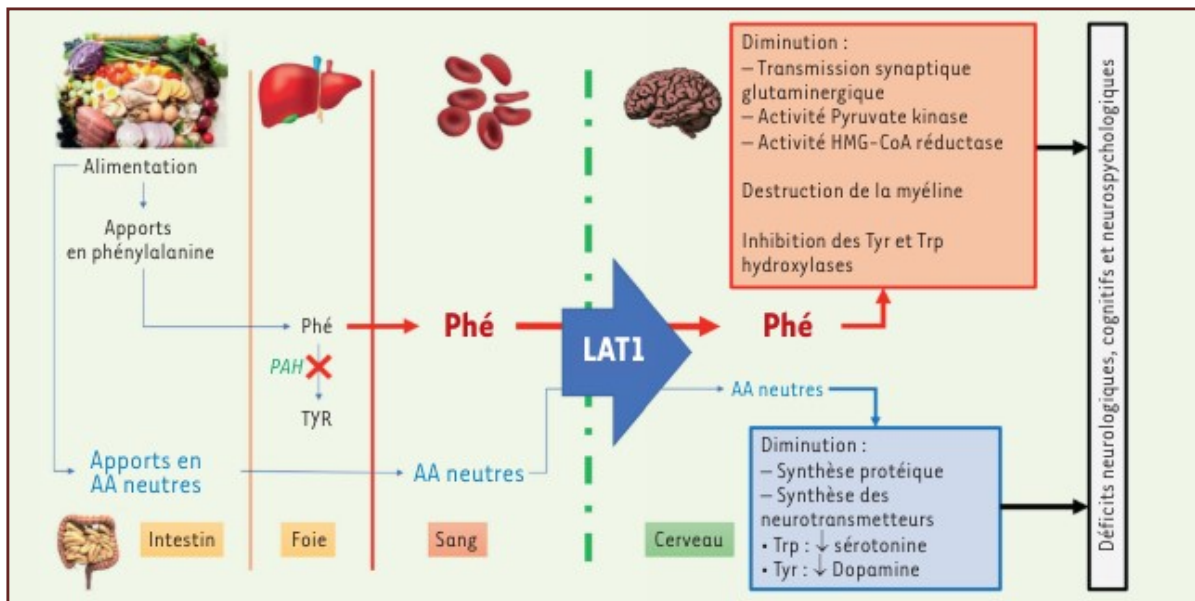


Figure 04 : Schéma explicatif de la physiopathologie du PCU (Wiedemann *et al.*, 2020).

2.1.5 Classification

À l'origine, la PCU était classée en trois formes en fonction de l'importance de l'augmentation de la concentration plasmatique de phénylalanine observée lors d'une alimentation normale (Wiedemann *et al.*, 2020), sachant que les concentrations sanguines normales de phénylalanine sont généralement comprises entre 30 et 120 $\mu\text{mol/L}$ (Blau *et al.*, 2010).

➤ PCU classique

La forme la plus grave, se caractérise par une concentration de phénylalanine dépassant 1 200 $\mu\text{mol/L}$ de plasma (Wiedemann *et al.*, 2020).

➤ PCU atypique (bénin phénylcétonurie)

Elle se caractérise par une concentration située entre 360 et 1 200 $\mu\text{mol/L}$. Parfois, une catégorie intermédiaire est prise en compte pour les concentrations de phénylalanine, qui se situent entre 900 et 1 200 $\mu\text{mol/L}$ (Blau *et al.*, 2010).

➤ Hyperphénylalaninémie modérée

Implique des patients présentant des taux plasmatiques inférieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$. Une simplification de cette classification a été opérée lors d'un consensus européen en 2018, établissant deux catégories de patients avec un seuil à 360 $\mu\text{mol/L}$ pour distinguer la PCU (concentration de phénylalanine $\geq 360 \mu\text{mol/L}$) de l'hyperphénylalaninémie modérée

(concentration de phénylalanine $< 360 \mu\text{mol/L}$), cette dernière n'exigeant pas de traitement (Wiedemann *et al*, 2020).

2.1.6 Symptômes

En absence de traitement, les patients atteints de la PCU peuvent développer des symptômes qui peuvent varier selon la gravité de la maladie et l'âge du diagnostic. Voici un aperçu des symptômes en fonction des différents niveaux de concentration de phénylalanine dans le sang :

- PCU classique
 - Développement progressif d'un retard mental sévère.
 - Convulsions.
 - Nausées et vomissements.
 - Éruptions cutanées semblables à de l'eczéma.
 - Peau, yeux et cheveux plus clairs que ceux des membres de la famille.
 - Comportements agressifs ou d'automutilation.
 - Hyperactivité.
 - Symptômes psychiatriques occasionnels.
 - Odeur corporelle caractéristique de « souris » ou de moisi dans les urines et la sueur.
- PCU atypique
 - Retard mental modéré.
 - Problèmes comportementaux.
 - Difficultés d'apprentissage.
 - Légère hyperactivité.
 - Odeur corporelle distincte moins marquée.
- Hyperphénylalaninémie bénigne
 - Souvent asymptomatique si la concentration reste dans cette plage.
 - Possibilité de légères difficultés d'apprentissage ou problèmes comportementaux si non surveillée (Cournarie, 2011 ; Wiedemann *et al*, 2020).

2.1.7 Diagnostic

La PCU a été la première maladie qui a bénéficié d'un dépistage systématique en période néonatale. Le diagnostic précoce de cette maladie est essentiel pour prévenir les complications graves qui lui sont associées et de mettre en œuvre rapidement des interventions et une gestion efficace de la maladie, ce qui contribue à améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients affectés (**Cournarie, 2011**).

En France, le dépistage de la phénylcétonurie est systématiquement réalisé chez tous les nouveau-nés, tout comme pour d'autres maladies telles que l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la mucoviscidose (dépistage néonatal systématique) (**Orphanet, 2012**).

Le dépistage néonatal (test de *Guthrie*) consiste à quantifier la phénylalanine dans le sang du nourrisson, une mesure connue sous le nom de phénylalaninémie. Le prélèvement sanguin capillaire est réalisé chez tous les nouveau-nés au troisième jour de vie par une piqûre au talon et le sang coulait sur un papier buvard standardisé (carte Guthrie) (figure 05) de sorte que les cercles marqués sur la carte sont complètement saturés. Il existe différentes méthodologies de dépistage en laboratoire existant pour l'évaluation des concentrations sanguines de Phe.

Ne pas toucher la surface de dépôt de l'échantillon. Assurez-vous que le sang a bien traversé.

PerkinElmer 226 2024-09-30 Alabron 112911 / 30470003

PerkinElmer Health Sciences, Inc. 177 Park Avenue, Southfield, MI 48034 USA

CE 01

CE 02

CE 03

CE 04

CE 05

CE 06

CE 07

CE 08

CE 09

CE 10

CE 11

CE 12

CE 13

CE 14

CE 15

CE 16

CE 17

CE 18

CE 19

CE 20

Figure 05 : Carton de test de Guthrie (Heunissen, 2020).

➤ Test d'inhibition bactérienne (BIA)

C'est le test de Guthrie original, les échantillons de sang séché (DBS) sont placés sur des plaques de gélose contenant une souche de *Bacillus subtilis* et la β -2-thiénylalanine également, un analogue de Phe qui inhibe la croissance des bactéries.

Lorsque des concentrations élevées de Phe sont présentes dans les DBS, le transport de l'analogue dans les bactéries est inhibé, ce qui permet la croissance bactérienne, facilement détectable.

➤ Test fluorimétrique (FMA)

C'est un test plus précis et fiable. Il consiste en une séparation par chromatographie, suivie d'une dérivation et d'une détection par fluorimètre. La phénylalanine en réagissant avec la ninhydrine et du cuivre, forme un complexe fluorescent (**Spronsen *et al.*, 2021**).

Le dépistage néonatal de la phénylcétonurie est déclaré positif lorsque le taux de phénylalanine est supérieur à 3 mg/dL (180 μ mol/L).

La prise en charge immédiate dépend de la concentration de Phe mesurée (figure 06) :

- Si le taux de PHE est entre 3 et 5 mg/dL (180-300 μ mol/L), un prélèvement de contrôle est demandé. Si ce prélèvement montre un taux inférieur à 3 mg/dL (180 μ mol/L), le dépistage est considéré négatif. Si le taux reste supérieur à 3 mg/dL (180 μ mol/L), le dépistage est confirmé positif et le nouveau-né est pris en charge médicalement.
- Si le taux de PHE est supérieur à 5 mg/dL (300 μ mol/L), le laboratoire avertit immédiatement le centre médical pour une évaluation et des examens supplémentaires de l'enfant (**Cournarie, 2011**).

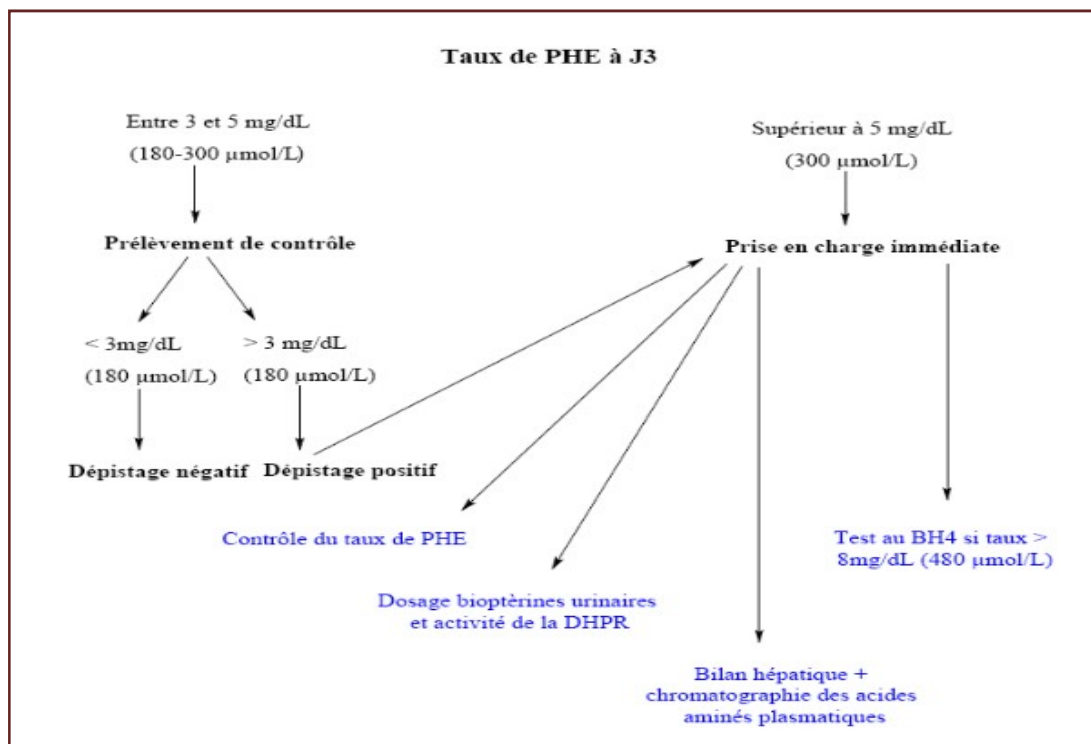


Figure 06 : Schéma décisionnel recommandé selon le chiffre de phénylalanine obtenu au dépistage à J3 (Cournarie, 2011).

2.1.8 Traitement

L'objectif du traitement est de maintenir les taux de Phe dans des plages de contrôle métabolique adaptées à l'âge, afin de garantir un état nutritionnel adéquat, ainsi qu'une croissance et un développement neurocognitif normaux chez le patient (Wiedemann *et al*, 2020).

La normalisation des concentrations en Phe s'effectue par quatre mesures essentielles :

➤ Régime sans Phe

La restriction de l'apport alimentaire en phénylalanine demeure la pierre angulaire de la gestion de la phénylcétonurie et est généralement instaurée dès la confirmation de l'hyperphénylalaninémie chez un nouveau-né.

Les patients atteints de phénylcétonurie doivent se conformer à une formule sans phénylalanine et éviter les aliments riches en protéines (la viande, le poisson, les œufs, les produits de boulangerie standards, la plupart des fromages, les noix, les graines) (Blau *et al.*, 2010).

➤ Apport en acides aminés essentiels

Actuellement, la principale source de protéines alimentaires pour les patients atteints de PCU provient de la consommation des mélanges d'acides aminés : formules PCU (mélanges d'acides aminés synthétiques sans Phe), accompagnés d'une consommation limitée de fruits et légumes (qui contiennent de la Phe).

Ces mélanges sont pris quatre fois par jour, lors des repas, et existent sous plusieurs formes : poudres, liquides prêts à consommer, ou comprimés, avec des textures et des goûts variés, souvent améliorés par des arômes artificiels (**Moyrand, 2016**).

➤ Apport en vitamines, minéraux et oligo-éléments

Les vitamines, minéraux et oligo-éléments sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme et doivent être complétés dans le régime pauvre en Phe des patients atteints de PCU. Généralement, ces nutriments sont incorporés directement dans les mélanges d'acides aminés à travers des formules enrichies pour améliorer le goût.

La supplémentation en carnitine, sélénium, cuivre et zinc est particulièrement importante en raison de leurs niveaux plasmatiques réduits chez les individus sous régime sans Phe. De plus, les vitamines B6, B9, B12, la vitamine A, le calcium et le fer doivent être apportés à l'alimentation pour prévenir les carences. Toutefois, même avec un apport en fer supplémentaire, des études montrent une augmentation des anémies ferriprives chez les patients phénylcétonuriques (**Moyrand, 2016**).

➤ Aliments alternatifs hypoprotidiques

Une option alternative pour diversifier l'alimentation consiste à remplacer les aliments autorisés dans le régime de la PCU par des aliments médicaux spéciaux à très faible teneur en protéines. Ces produits sont conçus spécifiquement pour être administrés dans des régimes comme celui de la PCU, tout en offrant des caractéristiques organoleptiques similaires aux aliments de base qui sont sévèrement restreints. Cela permet de répondre aux besoins énergétiques sans augmenter l'apport en protéines (**Moyrand, 2016**).

Même si le régime alimentaire pauvre en phénylalanine reste fondamental dans le traitement, la difficulté de maintenir à vie un régime strict pauvre en phénylalanine a révélé la nécessité de trouver des traitements alternatifs (traitement médicamenteux, enzymothérapie).

Le traitement médicamenteux utilise la saproptérine (ou BH4) offre un soutien à un nombre limité de patients réagissant positivement à ce médicament (généralement ceux présentant une forme plus légère de PCU). De plus une enzymothérapie (la phénylalanine ammoniacale pégylée) par voie sous-cutanée est disponible aux États-Unis et a reçu une autorisation de mise sur le marché européenne, mais peut provoquer des réponses immunitaires indésirables ce qui limite son efficacité.

En raison des limitations de ces approches, d'autres traitements sont en cours de développement, notamment l'ARNm et la thérapie génique (**Spronsen et al., 2021**).

2.2 Leucinose

2.2.1 Définition

Maladie du Sirop d'Erable (connue en anglais sous le nom de « Mapple Urine Syrup Disease, MSUD »), c'est une maladie rare, elle est estimée affecter 1/185 000 naissances dans la population générale

Les manifestations cliniques sont liées à une anomalie génétique qui conduit à un dysfonctionnement d'un complexe enzymatique « α -cétocide décarboxylase » qui transforme les acides aminés : leucine, isoleucine et valine. Ce déficit entraîne un blocage enzymatique de la décarboxylation de ces acides aminés (figure 07), ce qui provoque leur accumulation toxique dans le sang, les urines et les tissus. Ces acides aminés non transformés se retrouvent alors en concentration trop importante dans le sang et sont toxiques pour le système nerveux. Ils sont éliminés dans les urines qui prennent alors une odeur sucrée ressemblant à celle du sirop d'érable. C'est une maladie rare, elle est estimée affecter 1/185 000 naissances dans la population générale (**Boutet et al., 2011**).

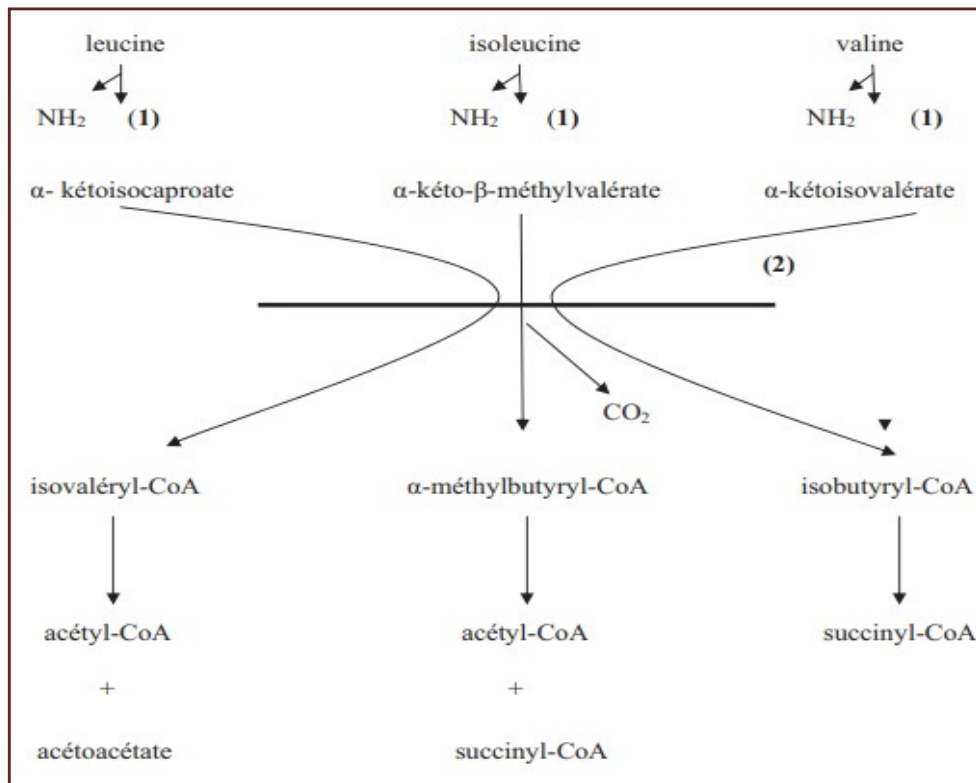


Figure 07 : La dégradation oxydative de trois acides aminés ramifiés : leucine, isoleucine et valine (Boutet et *al.*, 2011).

2.2.2 Formes cliniques

On distingue 4 sous-types phénotypiques :

➤ **Forme classique**

Se traduit dès la naissance, représentant 90 % des cas. Se caractérise par un déficit enzymatique partiel, allant de 0 à 2 % d'activité résiduelle.

Les signes de la leucinose ne se manifestent pas avant la naissance, car la mère, porteuse hétérozygote, peut métaboliser les déchets toxiques du fœtus atteint. Les premiers symptômes d'intoxication n'apparaissent qu'après quelques jours, le temps nécessaire à l'accumulation des substances toxiques. La maladie se manifeste généralement entre un et quatre jours après la naissance par des troubles de la conscience, un refus de s'alimenter et des symptômes neurologiques d'intoxication, tels qu'une hypertonie périphérique, des mouvements anormaux de type boxage ou pédalage, et un syndrome pyramidal.

Sans traitement, la leucinose évolue vers un coma profond en raison de l'œdème cérébral. Cette détérioration conduit au décès dans un délai moyen de dix à quinze jours après l'apparition des premiers symptômes.

➤ **Forme subaiguë**

Se révèle plus tardivement au cours des premiers mois de la vie, elle est associée à une activité résiduelle plus élevée en α -cétocacide décarboxylase varie de 1 à 3 % selon **Morton *et al.*, 2001** et de 3 à 30 % selon **Strauss *et al.*, 2009**.

Cette forme peut se manifester de manière subaiguë ou chronique, avec des symptômes neurologiques tels qu'un retard psychomoteur et des crises d'épilepsie, ainsi que des manifestations telles que l'anorexie, un retard de croissance, voire une cardiomyopathie.

➤ **Forme intermittente**

Elle peut survenir à tout âge, est caractérisée par une activité résiduelle de l' α -cétocacide décarboxylase pouvant atteindre jusqu'à 20 %.

Cette forme se manifeste par l'apparition soudaine d'un coma acidocétosique, qui peut être récurrent, et survient généralement dans des circonstances particulières telles qu'une infection, un apport excessif en protéines ou une insuffisance calorique. Toutefois, lors de situations d'hypercatabolisme protéique, ils peuvent manifester les symptômes typiques de la leucinose.

➤ **Forme thiamine-sensible**

Cette forme est très rare. Elle se caractérise par une normalisation rapide des niveaux de leucine en quelques jours seulement après l'administration de thiamine (vitamine B1), à des doses comprises entre 20 et 50 mg par jour (**Boutet *et al.*, 2011**).

2.2.3 Diagnostic

Le diagnostic de la leucinose repose sur la détection d'une élévation des niveaux de leucine, d'isoleucine et de valine dans le plasma sanguin et les urines, ainsi que sur la présence d'allo-isoleucine caractéristique de cette pathologie (**Boutet *et al.*, 2011**).

Selon la Haute Autorité de Santé il existe 3 formes de diagnostic pour la PCU :

➤ **Dépistage néonatal**

Le dépistage de la leucinose est inclus dans les tests néonataux effectués sur le carton de Guthrie, sans nécessiter de prélèvement sanguin supplémentaire. Il sera réalisé simultanément avec le test de la phénylcétonurie à partir du même échantillon sanguin.

Le dépistage fournira rapidement une première estimation des taux de leucine chez les nouveau-nés présentant des troubles de conscience, qu'ils soient déjà hospitalisés ou non.

➤ Tests biologiques

Dans le service clinique d'aval, des tests biologiques sanguins et urinaires seront effectués en urgence chez tous les patients ayant été positifs au dépistage, afin de confirmer le diagnostic.

- Le test urinaire au DNPH (di-nitro-phényl-hydrazine) : consiste à mélanger 1 ml d'urine avec une quantité équivalente de DNPH. Si les urines contiennent des alpha-cétoacides ramifiés, un précipité opaque se forme dans les minutes qui suivent le mélange, ce qui est caractéristique chez les patients atteints de leucinose en cas de décompensation sévère.
- La chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAAp) : permettra d'identifier précisément de leucine et des autres acides aminés ramifiés dans le sang, ainsi que la présence d'alloisoleucine. Bien que cette technique soit sensible et spécifique, elle est techniquement complexe et n'est pas disponible dans la plupart des centres hospitaliers.

➤ Test génétique

La génétique moléculaire permet d'identifier les mutations spécifiques associées à la leucinose. Cela implique de prélever du sang sur tube EDTA chez le patient index et ses parents, avec leur consentement pour une étude génétique, afin d'extraire l'ADN. Ensuite, les exons et les jonctions exons-introns des gènes BCKDHA, BCKDHB et DBT sont séquencés chez le patient index.

Un prélèvement sanguin sur tube EDTA est réalisé chez le patient index et ses parents, avec leur consentement pour une étude génétique, afin d'extraire l'ADN. Ensuite, les exons et les jonctions exons-introns des gènes concernés (BCKDHA, BCKDHB et DBT) sont séquencés chez le patient index. Si nécessaire, d'autres analyses peuvent être réalisées, telles que la recherche de grands réarrangements, l'analyse des transcrits par RT-PCR à partir de l'ARNm, ou l'étude des gènes régulateurs du complexe BCKDH (**Haute Autorité de Santé, 2021**).

2.2.4 Traitement

Le traitement de la leucinose repose sur deux approches consistent en une gestion diététique à long terme au quotidien et en la prise en charge des épisodes aigus de nourrisson dans la forme néonatale et de décompensation métabolique.

➤ Traitement diététique à long terme

Le traitement chronique de la leucinose est principalement diététique, l'objectif thérapeutique est de maintenir les niveaux sanguins de leucine dans des seuils non toxiques, de garantir des niveaux physiologiques de valine et d'isoleucine, tout en favorisant une croissance et un développement normaux.

Chez le nourrisson, les besoins en leucine sont satisfaits par le lait maternel ou artificiel, dont la quantité est calculée en fonction de l'apport souhaité en leucine. Ce régime est complété par un "lait de régime" spécifique dépourvu de leucine, isoleucine et valine, disponible sur prescription médicale, tel que le MSUD Anamix infant® du laboratoire SHS-Nutricia.

Chez les adultes, Le régime alimentaire doit être strictement restreint en acides aminés ramifiés et doit être suivi à vie, avec une limitation des apports en protéines naturelles :

- Réduction de la consommation de viande, poissons, œufs, produits laitiers, céréales, fruits secs et féculents (aliments généralement interdits).
- Les légumes et les fruits doivent être consommés en quantité contrôlée, en fonction de la tolérance du patient.
- Il est crucial de fournir un apport supplémentaire en minéraux, vitamines, oligo-éléments, acides gras oméga 3 et acides aminés non ramifiés essentiels pour éviter les carences (**Boutet et al., 2011**).

➤ Traitement en période aiguë

L'objectif de ce traitement est de réduire l'accumulation de dérivés toxiques en agissant en amont du blocage enzymatique. Cela implique de ralentir la production de ces dérivés en limitant la protéolyse et les apports alimentaires, tout en favorisant leur utilisation à travers la synthèse protéique.

Le traitement du nourrisson atteint de la forme néonatale de la leucinose et celui des épisodes aigus de décompensation métabolique lors de catabolisme protéique nécessitent une hospitalisation. En urgence et à tout âge, ce traitement repose sur les principes suivants :

- Traitement de la cause sous-jacente de la décompensation, à l'exception de la forme néonatale où le stress métabolique lié à la naissance est la principale cause.
- Gestion des éventuels vomissements associés.
- Une fois les troubles hémodynamiques et ioniques corrigés, ce qui peut prendre 24 à 48 heures, fournir une alimentation artificielle hypercalorique et glucido-lipidique sans acides aminés.
- Un régime pauvre en protéines naturelles, nécessaire pour limiter l'apport en leucine, valine et isoleucine, Le régime sans protéines doit être transitoire (environ 48 heures) pour éviter les carences en acides aminés essentiels. Ensuite, les protéines sont réintroduites progressivement.
- Pour éviter une carence en isoleucine et valine due à la restriction en leucine, une supplémentation de 20 à 120 mg/kg par jour en isoleucine et valine est souvent nécessaire. Cela permet de maximiser la synthèse protéique, augmentant ainsi l'utilisation de la leucine et réduisant ses concentrations plasmatiques et tissulaires (**Boutet et al., 2011**).

2.3 Tyrosinémie

2.3.1 Définition

La tyrosinémie est un trouble héréditaire autosomique récessif du catabolisme de la tyrosine qui se manifeste sous trois types (types I à III), caractérisé par une large gamme de manifestations cliniques, allant d'une forme néonatale bénigne à une forme grave hépatique et rénale. Elle se caractérise par l'incapacité de l'organisme à décomposer correctement la tyrosine en raison de déficiences enzymatiques spécifiques.

Cette défaillance entraîne une accumulation toxique de tyrosine et de ses métabolites, ce qui peut causer divers symptômes et complications (**Nakamura et al., 2015**).

Dans le monde, la tyrosinémie a une incidence de 1/100 000 à 1/120 000 (**Russo, 2001**).

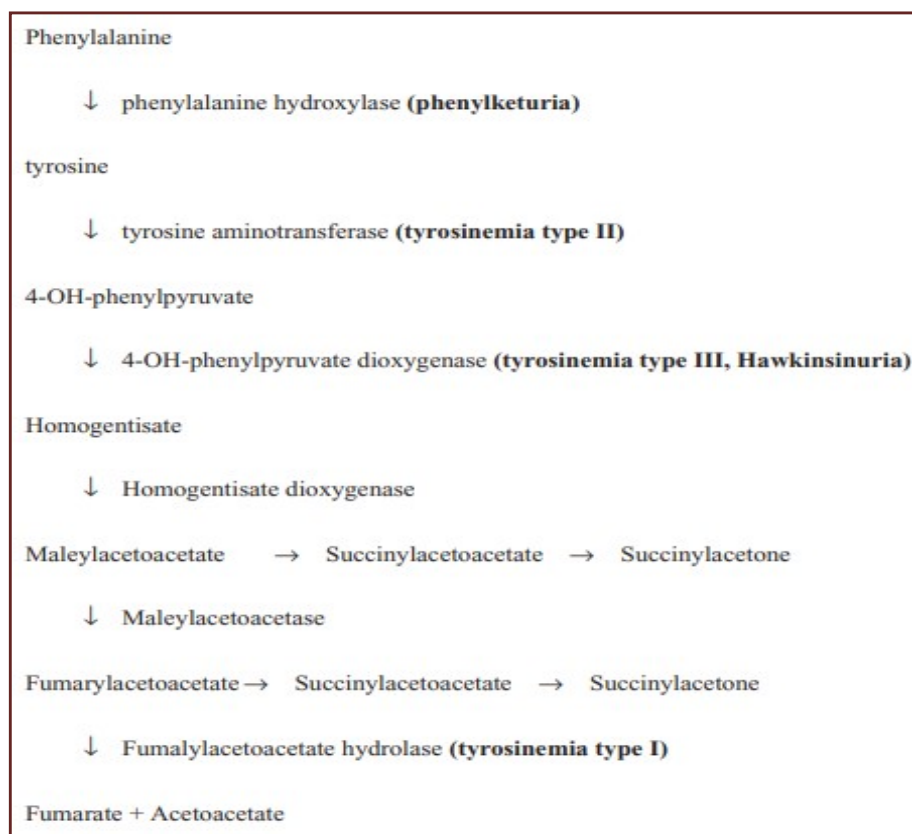


Figure 08 : Le métabolisme de tyrosine (Nakamura *et al.*, 2015).

2.3.2 Formes cliniques

➤ Tyrosinémie héréditaire de type I (TH 1)

La tyrosinémie de type ou tyrosinémie hépatorénale est due à un déficit en enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), le dernier enzyme impliqué dans la voie catabolique de la tyrosine. Ce déficit entraîne l'accumulation de métabolites toxiques tels que le fumarylacétoacétate, le maléylacétoacétate et le succinylacétone, ce dernier servant de biomarqueur diagnostique.

L'accumulation de ces métabolites provoque des effets toxiques sur le foie et les reins, entraînant une maladie hépatique progressive et des anomalies des tubules rénaux, souvent accompagnées d'un rachitisme hypophosphatémique, ainsi que des crises neurologiques chez les jeunes enfants (Nakamura *et al.*, 2015).

Il existe deux formes cliniques de TH1 :

- Forme aiguë : Se manifeste tôt dans l'enfance avec des dommages hépatiques sévères pouvant mener à une défaillance hépatique et à la mort.
- Forme chronique : Se développe plus tardivement et se caractérise par un dysfonctionnement tubulaire rénal, une cirrhose hépatique, et souvent, le développement d'hépatocarcinomes (**Russo, 2001**).

➤ Tyrosinémie héréditaire de type II (TH II)

La tyrosinémie de type II aussi appelée syndrome de *Richner-Hanhart*, est une forme extrêmement rare. Elle est causée par des mutations dans le gène codant pour un enzyme hépatique, la tyrosine aminotransférase cytosolique qui catalyse la conversion de la L-tyrosine en p-hydroxyphénylpyruvate (PHPPA), conduit à une accumulation de tyrosine dans l'organisme et de ses métabolites PHPPA, p-hydroxyphényllactate (PHPLA) et p-hydroxyphénylacétate (PHPAA) dans le sang et l'urine (**Peña-Quintana et al., 2017**), provoquant des lésions oculaires et cutanées. Cette maladie peut également s'accompagner de manifestations neurologiques, principalement une déficience intellectuelle (**Gokay et al., 2016**).

➤ Tyrosinémie héréditaire de type III (TH III)

La tyrosinémie de type III le plus rare des troubles de la tyrosinémie, est causée par un déficit en 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPD), l'enzyme qui catalyse la conversion du 4-HPPA en acide homogentisique. Ce déficit enzymatique entraîne une accumulation de tyrosine et de ses métabolites, en particulier le 4-HPPA, qui est massivement excrétés dans les urines.

Les manifestations cliniques de la tyrosinémie de type III sont hétérogènes et leur compréhension reste limitée. Les patients peuvent présenter un tableau clinique allant d'un retard de développement et d'une déficience intellectuelle à des convulsions et une ataxie de survenue intermittente (**Russo, 2001**).

2.3.3 Diagnostic

Le diagnostic de la tyrosinémie implique une combinaison de tests sanguins, génétiques, urinaires et de dépistage néonatal pour confirmer le déficit en enzymes du métabolisme de la tyrosine.

La tyrosinémie de type I est généralement détectée chez les nourrissons par dépistage néonatal grâce au Test de Guthrie, mettant en évidence des niveaux élevés de succinylacétone dans le sang.

Les types II et III sont diagnostiqués à partir d'un taux élevé des acides organiques urinaires : 4-OH-phénylpyruvate, 4-OH-phénylacétate et 4-OH-phényllactate, qui ne sont pas accompagnés d'une succinylacétone élevée lors de l'analyse des acides organiques urinaires. C'est généralement facile de différencier les types II et III en fonction de leurs manifestations cliniques. La présence de kératose palmoplantaire et de photophobie, sans symptômes neurologiques ou hépatiques, oriente généralement vers la tyrosinémie de type II, tandis que la tyrosinémie de type III présente une symptomatologie plus hétérogène, ce qui rend son diagnostic plus complexe. Elle peut se caractériser par divers signes de dysfonctionnement hépatique, des atteintes rénales ou des retards de croissance.

Dans tous les cas, un diagnostic précis, basé sur des tests de la fonction hépatique et des analyses génétiques pour identifier les mutations des gènes associées aux formes de tyrosinémie pour une prise en charge adéquate et la prévention de complications graves (Nakamura, 2015).

2.3.4 Traitement

Le traitement de la tyrosinémie dépend de la forme spécifique de la maladie et de sa gravité. Cependant, pour toutes les formes de tyrosinémie, un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine est essentiel pour réduire l'accumulation de ces acides aminés toxiques dans l'organisme. Bien que ce régime alimentaire strict, associé à une ingestion adéquate de vitamines et de minéraux, ne puisse pas guérir la tyrosinémie, il aide à contrôler les anomalies métaboliques et favorise une croissance et un développement normaux.

Pour la tyrosinémie de type I, le traitement principal consiste en une supplémentation de « nitisinone » (NTBC, une abréviation de son nom chimique complet), un médicament agit en inhibant l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD), Cela réduit la production de composés toxiques lors du métabolisme de la tyrosine et protège le foie et les reins.

Pour la tyrosinémie de type II et III, le traitement se concentre souvent sur la gestion des symptômes cutanés, oculaires et des troubles hépatiques, rénaux associés en complémentarité avec le régime alimentaire spécifique (Nakamura, 2015).

2.4 Acidémie méthylmalonique et l'acidémie propionique

L'acidémie méthylmalonique (MMA) et l'acidémie propionique (PA) sont des maladies métaboliques héréditaires rares classées parmi les acidémies organiques. Ces troubles résultent d'anomalies dans le métabolisme des acides aminés, des lipides et d'autres molécules complexes, entraînant une accumulation de certains acides toxiques dans l'organisme (Saudubray *et al.*, 2016).

L'acidémie méthylmalonique est une maladie héréditaire causée par un déficit en enzyme méthylmalonyl-CoA mutase ou en ses cofacteurs, comme l'adénylcobalamine, une forme de la vitamine B12. Ce déficit entraîne une accumulation de substances toxiques dans l'organisme, provoquant des symptômes tels que des vomissements, une acidose, une léthargie et un retard de développement. Si elle n'est pas traitée, l'acidémie méthylmalonique peut entraîner des dommages organiques graves et même le décès (Sadki *et al.*, 2016).

L'acidémie propionique (AP), maladie génétique rare du métabolisme, est causée par un déficit en enzyme propionyl-CoA carboxylase (PCC). Ce déficit bloque la dégradation de la valine, de l'isoleucine, de la méthionine et de la thréonine, entraînant une accumulation de métabolites toxiques tels que l'acide propionique et le méthylcitrate. Cette accumulation provoque une acidose métabolique, une hyperammoniémie et des lésions neurologiques (Dejean, 2015).

2.5 Homocystinurie

L'homocystinurie est une maladie génétique récessive autosomique causée par un déficit de l'enzyme cystathionine bêta-synthase (CBS), qui entraîne l'accumulation d'homocystéine et de méthionine dans le sang et les urines. Ces substances sont toxiques pour l'organisme et peuvent provoquer des effets graves sur l'état clinique de l'enfant, notamment un retard de développement, une luxation cristallinienne, des thromboses, une ostéoporose et des manifestations neuropsychiatriques, si elle n'est pas traitée (Kraus, 1999).

2.6 Acidurie glutarique de type 1 (GA1)

Selon CNCNDN (Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal), L'acidurie glutarique de type 1 (AG1) est une maladie héréditaire caractérisée par l'absence totale ou partielle de l'enzyme glutaryl-CoA déshydrogénase, responsable de la dégradation de la lysine, un acide aminé essentiel pour les protéines. Ce déficit conduit à la formation de substances toxiques pour le cerveau, entraînant des crises aiguës de type convulsions, malaises et atteinte diffuse du cerveau, généralement apparues entre 3 mois et 36 mois de vie. Ces crises répétées peuvent laisser des séquelles de handicap moteur et affecter significativement l'espérance de vie, rendant le dépistage précoce essentiel.

2.7 Acidémie isovalérique (IVA)

L'acidémie isovalérique (IVA) est un trouble génétique où l'organisme ne peut pas correctement décomposer un acide nommé isovalérique, ce qui entraîne son accumulation dans le sang. Les symptômes, qui peuvent survenir dès la naissance ou plus tardivement, incluent des vomissements, une faiblesse, des difficultés alimentaires, une odeur particulière de sueur, des convulsions et des retards dans le développement. Dans les cas graves, cela peut conduire à des crises sévères, potentiellement avec un coma, et sans traitement, cela peut entraîner des complications graves, voire mortelles (**Vockley et Ensenauer, 2006**).

2.8 L'hyperlysinémie (HYPERLYS)

L'hyperlysinémie type 1 est une maladie génétique rare caractérisée par une accumulation de lysine dans le sang et le liquide céphalorachidien, causée par un déficit en L-lysine-alpha-cétoglutarate réductase. Cette accumulation peut entraîner des symptômes variés tels que des crises convulsives, une hypotonie et un retard de développement psychomoteur. La sévérité des symptômes et le pronostic varient selon les individus (**Dancis et al., 1983**).

2.9 Déficit en sulfite oxydase (SOD)

Le déficit en sulfite oxydase (SOD) est une maladie génétique rare causée par une défaillance de l'enzyme sulfite oxydase, nécessaire au métabolisme des sulfites. Ce dysfonctionnement provoque une accumulation toxique de sulfites et de thiosulfates dans l'organisme. Les symptômes se manifestent généralement dès la naissance ou durant la

petite enfance et incluent des convulsions sévères, une faiblesse musculaire, un retard de développement, des troubles neurologiques progressifs, une déficience intellectuelle et des anomalies cérébrales visibles à l'IRM. Cette maladie est souvent grave, entraînant des complications neurologiques sévères et une espérance de vie réduite (**Brown *et al.*, 1989**).

2.10 Déficit en cycle de l'urée (UCD)

Le déficit en cycle de l'urée (UCD) est un trouble métabolique génétique qui empêche le corps d'éliminer l'ammoniac, une substance toxique produite lors de la dégradation des protéines. Ce problème est causé par des mutations dans les gènes des enzymes du cycle de l'urée. Les symptômes, qui varient selon la gravité du déficit, peuvent apparaître dès la naissance ou plus tard. Ils incluent une léthargie, des vomissements, une mauvaise alimentation, des convulsions, des anomalies du tonus musculaire et, dans les cas graves, un coma et des lésions cérébrales. Sans traitement, l'accumulation d'ammoniac dans le sang peut entraîner des complications graves et potentiellement mortelles (**Summar *et al.*, 2013**).

Chapitre II
La maladie cœliaque

1. Définition

L'intolérance au gluten connue sous le nom de la maladie cœliaque (MC) est une entéropathie chronique caractérisée par une réaction auto-immune induite par l'ingestion de gluten, une protéine présente principalement dans le blé, l'orge et le seigle. Elle survient chez des individus génétiquement prédisposés qui expriment le génotype Antigène leucocytaire Humaine (HLA) classe II de type DQ2 ou DQ8.

Cette maladie se caractérise par une inflammation de la muqueuse de l'intestin grêle responsable d'une atrophie villositaire totale AVT ou subtotale AVST (figure 09), elle se manifestant généralement par une triade de symptômes : diarrhée, douleurs abdominales et syndrome de malabsorption (**Malamut et Cellier, 2010 ; Weber, 2012**).

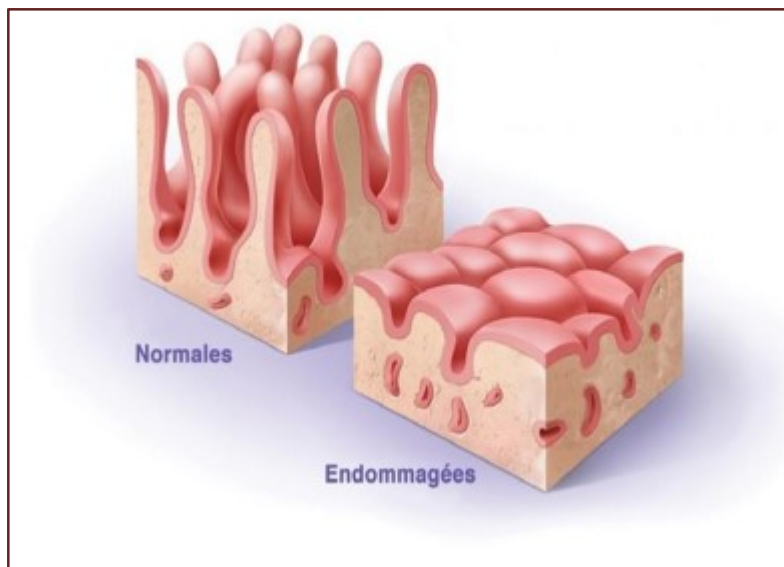


Figure 09 : Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale (Srivastava *et al.*, 2010).

2. Historique

En 1888, le médecin Anglais *Samuel GEE* est souvent crédité en tant que premier auteur décrivant la MC dans son article célèbre « On the Celiac Affection » publié dans « the St. Bartholomew's Hospital Report » après avoir observé plusieurs cas cliniques chez des enfants, d'où le nom de "maladie de Gee" attribué à la maladie cœliaque. Elle n'était pas distinguée de la mucoviscidose jusqu'au milieu du XXe siècle.

En 1950, le Hollandais *Dicke* a démontré dans sa thèse que l'état des enfants cœliaques s'améliorait considérablement grâce à l'exclusion de toutes les farines de froment, de seigle et d'avoine de leur alimentation. Le caractère toxique du gluten chez les patients cœliaques a ensuite été confirmé par Anderson.

En 1954, *Paulley* a décrit l'histologie du duodénum chez les personnes atteintes de la MC.

En 1971, *Ann Ferguson* complète la description histologique de la MC, et met en lumière l'augmentation massive des lymphocytes intra-épithéliaux.

En 1986, Les facteurs de prédisposition génétique HLA-D (Q2 et Q8) ont été démontrés dans les travaux de *Howell*, puis décrits par *Sollid* en 1989.

En 1990, le développement des testes sérologiques et leur utilisation dans des études épidémiologiques de criblage révèlent la prévalence inattendue de la MC (0,3 à 1 % en Europe et Etats-Unis).

En 1992, *Marsh* a défini les cinq stades d'atteinte de la muqueuse. Le développement de l'endoscopie digestive et des études immunologiques a permis de préciser davantage la physiopathologie de la maladie (**Ferguson et Murry, 1971 ; Brock-jung, 2003 ; Losowski, 2008 ; Malamut et al., 2009**).

3. Epidémiologie

Un nombre énorme d'études a récemment prouvé que la maladie cœliaque est l'un des désordres perpétuels les plus communs affectant l'homme dans de nombreuses régions du monde (figure 10).

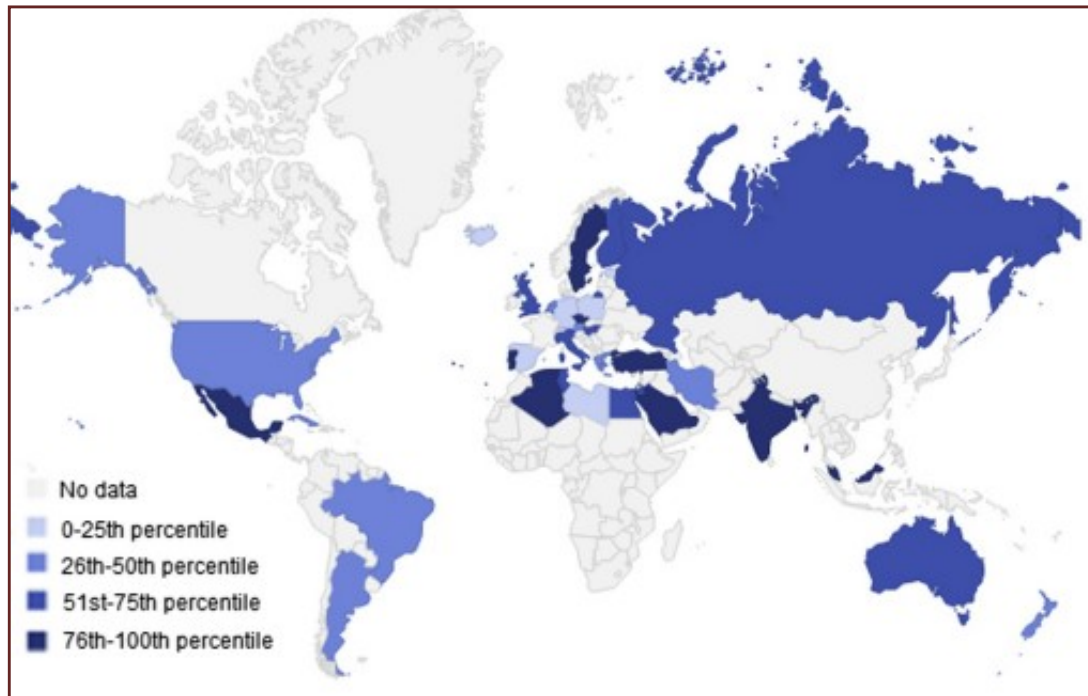


Figure 10 : Séroprévalence mondiale de la maladie cœliaque (Singh *et al.*, 2017).

Il y a une décennie, la maladie cœliaque était considérée comme un trouble rare, avec une prévalence inférieure ou égale à 1‰ (Feighery, 1999). Cependant, les études récentes ont révélé une prévalence beaucoup plus élevée, estimant désormais que la maladie cœliaque pourrait toucher 10‰ de la population, tant chez les adultes que chez les enfants (Mendoza et McGough, 2005 ; Lerner, 2010), elle est progressivement passée du statut de maladie digestive rare des nourrissons à celui de maladie systémique fréquente touchant toutes les catégories d'âge (Rampertab *et al.*, 2006).

En 2016, World Gastroenterology Organisation (WGO) Global Guidelines a comparé le modèle épidémiologique de la maladie à un iceberg : il y a beaucoup plus de cas non diagnostiqués (sous la surface) que de cas diagnostiqués (au-dessus de la surface) (figure 11).

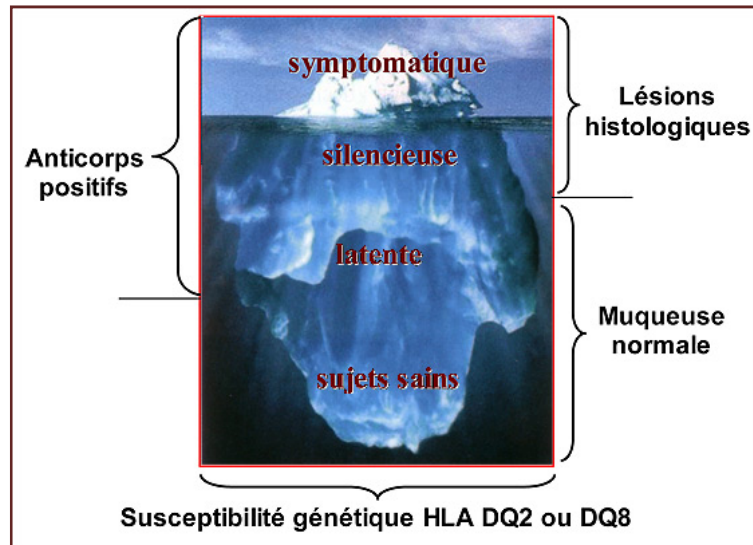


Figure 11 : Le modèle de l'iceberg (Merrani, 2016).

L'analogie de l'iceberg est couramment utilisée pour décrire la prévalence de la maladie : la taille totale de l'iceberg représente la prévalence totale, tandis que la partie visible au-dessus de l'eau représente les cas cliniquement diagnostiqués. La proportion de cas diagnostiqués par rapport aux cas non diagnostiqués varie considérablement selon les pays, suggérant que de nombreux cas restent non détectés sans dépistage actif.

La prévalence de la maladie cœliaque — c'est-à-dire le nombre de cas présents dans une population donnée à un moment précis— varie considérablement d'un pays à l'autre. Elle a fortement augmenté ces dernières années grâce à une meilleure connaissance de la maladie et au développement des tests sérologiques.

Elle est très répandue dans les pays européens avec une prévalence qui serait située entre 0,1 et 3,3‰ et semble aussi élevée en Afrique du nord avec 1,4‰ (**Nion-Larmurier et Josnes, 2009**).

En Algérie, une insuffisance de l'information est notée. Dans l'Est algérien, la prévalence de la MC en 2003 était de 1,4‰ à Guelma, 1,7‰ à Mila et 0,88‰ à Khanchela (**Benatallah, 2009**). A Oran, la prévalence de la MC symptomatique au 31 décembre 2007 pour des enfants de moins de 15 ans était de 1,09‰ (**Boudraa et al., 2008**). Dans la commune de Constantine, une augmentation de la prévalence de la MC de 0,11‰ en 2000 à 0,97‰ en 2009 a été notée. (**Bouaslla et zidouni.,2009**).

4. Facteurs d'apparition

La maladie cœliaque est une pathologie multifactorielle qui dépend de plusieurs facteurs pour se développer. Bien que l'exposition orale au gluten soit essentielle pour la survenue de la maladie, d'autres facteurs contribuent également à son apparition (**Weber, 2012**).

4.1 Génétique

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. Elle est associée chez les sujets atteints à l'expression d'allèles spécifiques de susceptibilité, qui sont des variantes des gènes d'histocompatibilité de classe II codant pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8.

Cette susceptibilité génétique n'explique pas à elle seule la maladie cœliaque, car cette molécule est également présente chez 20 à 30 % des sujets sains. Il est nécessaire d'être porteur de cette susceptibilité génétique pour être malade cœliaque, mais pas suffisant, car les jumeaux monozygotes ne sont concordants pour la maladie cœliaque que dans 70 % des cas, ce qui suggère que d'autres facteurs sont également impliqués dans la pathogenèse de la maladie (**Malamut et Cellier, 2010**).

4.2 Environnement

➤ Le gluten

Le gluten est la masse de protéines qui reste après l'extraction de l'amidon du blé et d'autres graminées. Cette masse se divise en plusieurs groupes : les gluténines et les gliadines, qui sont toxiques pour les personnes atteintes de la maladie cœliaque, ainsi que les albumines et les globulines. Les gliadines et les gluténines, fractions alcoolosolubles du gluten, font partie des prolamines. Ces protéines toxiques, riches en proline et en glutamine, sont présentes en grande quantité dans diverses espèces de blé (comme le froment, l'épeautre et le kamut), ainsi que dans l'orge, le seigle et le triticale (un hybride synthétique du blé et du seigle) (**Weber, 2012**).

➤ Les infections intestinales

Les infections intestinales peuvent favoriser le développement de la MC. Certains virus comme le rotavirus ou l'adénovirus entraîneraient une fragilité de la muqueuse

intestinale ce qui permettrait aux peptides immunogènes de pénétrer plus facilement, perturbant ainsi les mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin (**Weber, 2012**).

5. Physiopathologie

Les mécanismes à l'origine de la maladie cœliaque sont principalement dus à l'interaction entre un antigène alimentaire, le gluten et les prolamines apparentées, et un individu génétiquement prédisposé (**Weber, 2012**).

Le gluten est la masse protéique, élastique et visqueuse qui demeure une fois que l'amidon a été extrait du blé, ainsi que d'autres céréales telles que le seigle et l'orge. La fraction toxique du gluten alimentaire est l'alpha-gliadine. En fait, les peptides du gluten ne sont pas immunogènes par nature mais ils acquièrent cette propriété après avoir été modifiés par la transglutaminase tissulaire, enzyme assez ubiquitaire, notamment sécrétée par les macrophages et les entérocytes (**Nion-Larmurier et Cosnes, 2009**) (**Matuchansky et al., 2008**).

Lors de la digestion, le gluten est partiellement digéré par les enzymes digestives dans l'intestin grêle. Cependant, la gliadine, et en raison de sa forte teneur en proline, est relativement résistante aux enzymes digestives humaines. Par conséquent, elle atteint la muqueuse intestinale intacte (**Mouterde et al., 2008**).

À la faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez des sujets prédisposés, la gliadine franchit la barrière épithéliale pour atteindre le chorion. Une fois dans le chorion, elle forme un complexe avec la transglutaminase tissulaire 2 (TG2) qui catalyse la déamination des résidus glutamine de la gliadine, transformant la glutamine en glutamate.

Les complexes transglutaminase-gliadine désaminées ainsi générés sont ensuite captés par les macrophages et les cellules dendritiques dotées de l'HLA-DQ2 ou l'HLA-DQ8 et présentés aux lymphocytes T CD4⁺ spécifiques du chorion qui vont être activés (**Nion-Larmurier et Cosnes, 2009**).

Les lymphocytes T CD4⁺ activent le récepteur cellulaire T (RCT) α/β vont :

- Induire une réponse en cytokine de type Th2, avec sécrétion d'interleukines qui stimule les lymphocytes B et les plasmocytes, entraînant la production d'anticorps anti-gliadine, anti-transglutaminase tissulaire et anti-endomysium.

- Induire la production des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et les interférons qui peuvent activer les lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques CD8+ et recruter des cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les monocytes, entraînant des lésions des entérocytes.
- stimuler les fibroblastes et entraînant la sécrétion de métalloprotéines qui déstructurent la matrice extracellulaire (Matuchansky *et al.*, 2008).

Cela modifie l'architecture de la muqueuse intestinale, provoquant une atrophie villositaire et une hypertrophie des cryptes caractéristiques de la maladie cœliaque, ce qui compromet l'absorption des nutriments et cause divers symptômes gastro-intestinaux spécifique de la maladie (Weber, 2012).

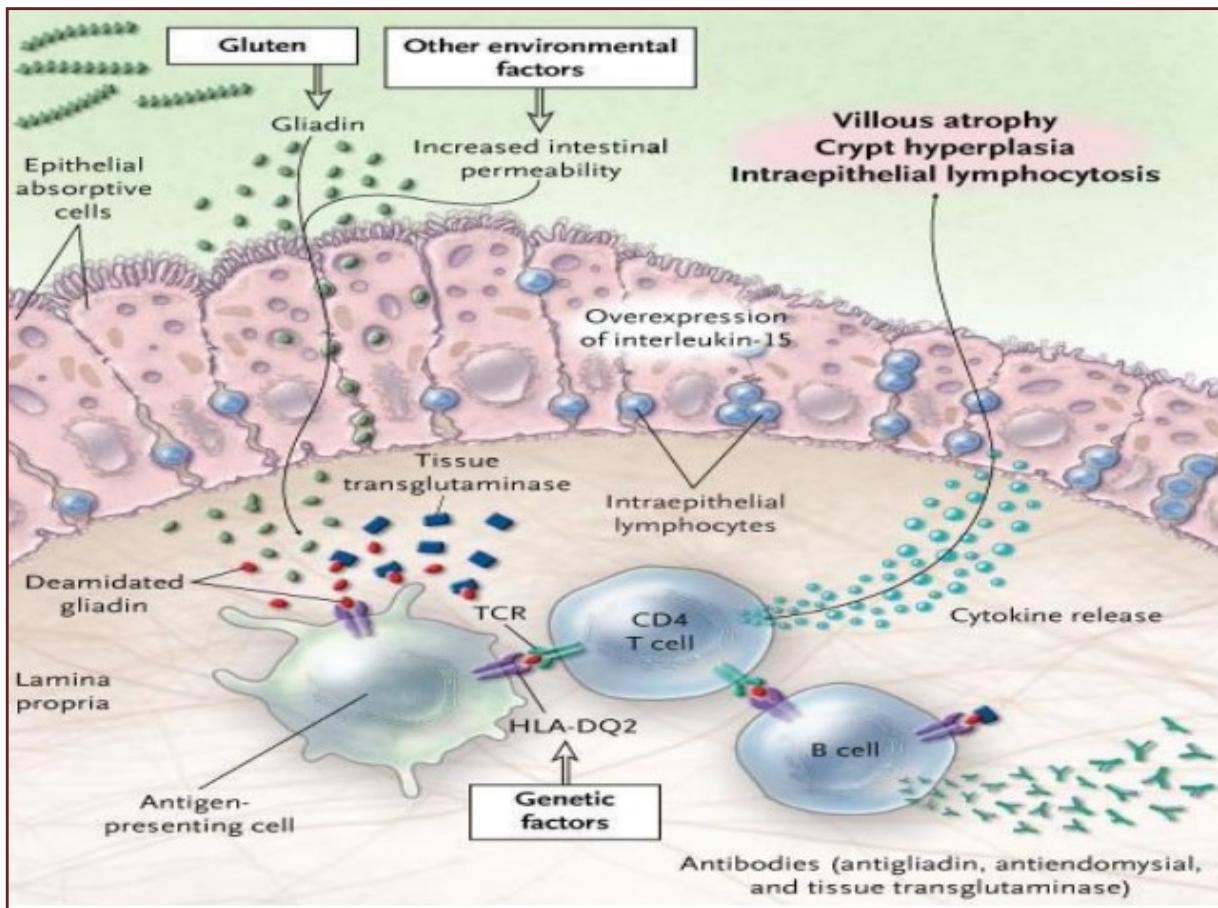


Figure 12 : Mécanisme physiopathologique de la MC (Hill *et al.*, 2000).

6. Formes cliniques

La maladie cœliaque peut surgir à tout âge. Le plus souvent, elle apparaît chez les sujets durant la prime enfance entre 6 mois à 2 ans, période correspondant au sevrage du lait maternel. Dans ces cas on parle de « *formes du nourrisson et du très jeune enfant* ». Cependant, elle peut servir chez les enfants d'environ 9 ans et on parle dans ce cas de « *formes tardive de l'enfant* ». Elle peut même parfois parvenir plus tard, à l'âge adulte entre 30 et 59 ans et plus précocement chez les femmes que les hommes et on parle dans ce cas de « formes adulte » (**Boudraa et al., 2003**).

Cinq phénotypes de la maladie sont identifiés (**Cellier, 2006 ; Lepers et al., 2004 ; Verkarre**) :

➤ **Forme Classique (typique)**

Patients présentant une entéropathie sévère avec un syndrome de malabsorption et des signes cliniques classiques (diarrhée, ballonnement abdominale....).

➤ **Forme Atypique**

Patients présentant les maladies et les désordres associées à la maladie cœliaque, ou avec courte stature, infertilité, histoire d'avortement ou des bébés de bas poids de naissance. Cette forme présente la majorité des patients diagnostiqués chez l'adulte, soit plus de 80% des cas.

➤ **Forme asymptomatique (Silencieuse)**

Patients sans symptômes ou maladies gastro-intestinales associées à la maladie cœliaque. Cette forme est caractérisée par des sérologies positives et une Atrophie villositaire de sévérité variable.

➤ **Forme Latente**

Patients qui sont asymptomatiques, les sérologies positives sont isolées et la muqueuse intestinale étant morphologiquement normale avec parfois seulement une augmentation de la proportion des lymphocytes intra-épithéliaux. Le malade est bien porteur des gènes HLA DQ2/DQ8.

➤ **Forme réfractaire**

Est caractérisée par la persistance ou l'aggravation des symptômes et par la persistance d'une AV malgré un régime sans gluten strict et bien suivi pendant au moins six mois.

7. Manifestations cliniques

La maladie cœliaque a un spectre de manifestations cliniques très large, depuis la forme asymptomatique jusqu'à la forme évoluée (**Nion-Larmurier et Cosnes, 2009**).

Les formes classiques, qui ne représentent que 10 à 20 % des cas, comportent la triade diarrhée-douleurs abdominales-malabsorption.

Les formes les plus fréquentes, soit plus de 80 % des cas, sont représentées par les formes atypiques, pauci-symptomatiques ou silencieuses, qui ne présentent aucun des symptômes gastro-intestinaux traditionnellement associés à la maladie. Cette variation dans les manifestations cliniques conduit souvent à des retards dans le diagnostic chez ces individus (**Malamut et Cellier, 2010**).

Certains individus présentent les symptômes de la MC dès leur enfance, tandis que d'autres n'en font l'expérience qu'à l'âge adulte. La gravité de ces manifestations dépend de la proportion de l'intestin grêle touché.

Selon la National Celiac Association (NCA), la maladie cœliaque est caractérisée par une variabilité symptomatique considérable, avec plus de 200 symptômes répertoriés. Le tableau 01 montre la répartition des symptômes de la MC.

Tableau 01 : Principales manifestations cliniques et paracliniques de la maladie cœliaque de l'adulte (Malamut et Cellier, 2010).

Symptômes		Caractéristiques cliniques
Gastro-intestinales		Diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement
Extra-intestinales	Cutané muqueuses	Alopécie, aphtose buccale, purpura, hippocratisme digital
	Génitales	Aménorrhée primaire ou secondaire, Puberté tardive, ménopause précoce Infertilité, fausse couche
	Neuromusculaires	Crampes, tétanie, atrophie musculaire Neuromusculaires Ataxie, atteinte périphérique Épilepsie, calcifications cérébrales
	Ostéo-articulaires	Douleurs osseuses, fracture spontanée, arthralgies/arthrites
	Biologiques	Anémie par carence en fer, folates, vitamine B12, Thrombocytose, thrombopénie (moins fréquente) Déficit en facteurs vitamine K dépendants Hypo albuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, déficit en zinc Élévation des transaminases

8. Diagnostic

Pour le diagnostic de la maladie cœliaque, la Société Européenne pour la gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le plan de conduite à tenir pour le diagnostic présenté dans la (figure 13) (Briani *et al.*, 2008).

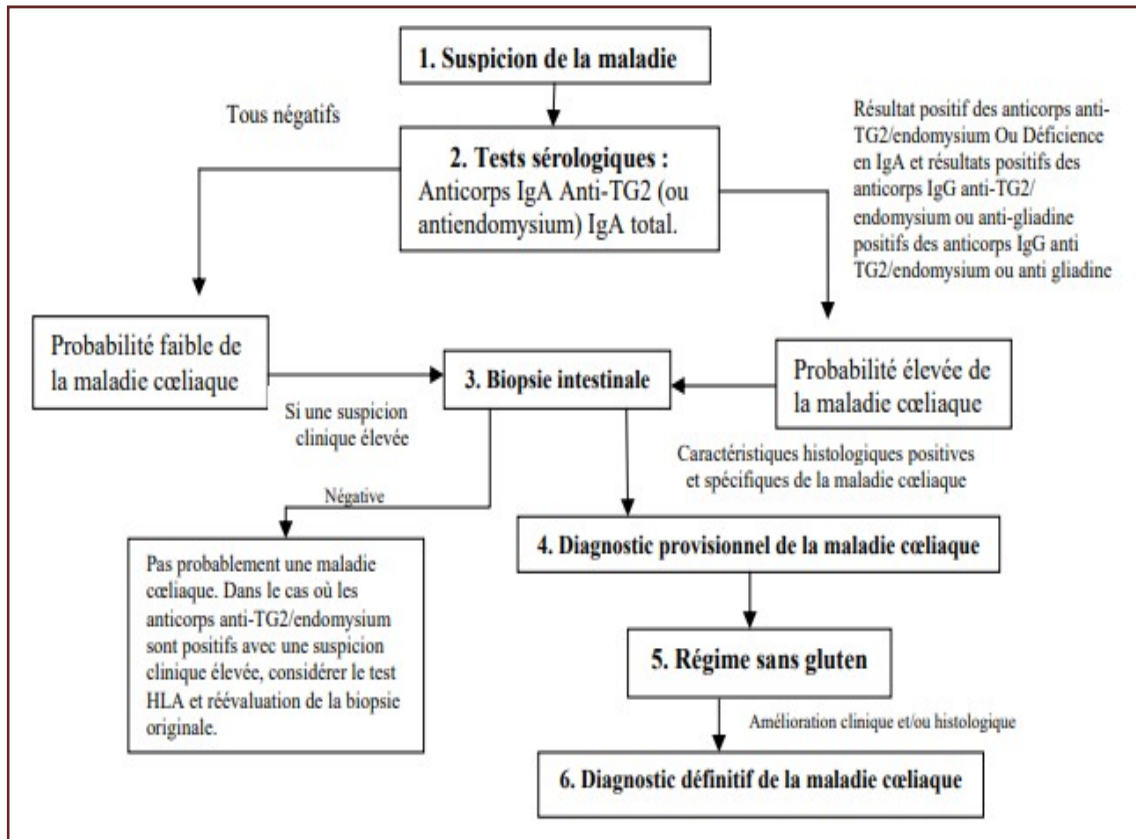


Figure 13 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque (Briani *et al.*, 2008).

Le diagnostic de la MC implique quatre étapes. Tout d'abord, une anamnèse est réalisée pour recueillir les antécédents médicaux et identifier les symptômes. Ensuite, des analyses sérologiques et histologiques sont effectuées. Enfin, une période d'alimentation sans gluten est souvent recommandée pour confirmer le diagnostic. Ce processus combine des tests cliniques, des analyses sérologiques et des biopsies histologiques de l'intestin grêle pour établir un diagnostic précis de la maladie cœliaque.

8.1 L'anamnèse

L'anamnèse s'intéresse aux antécédents familiaux et au mode d'alimentation, spécifiquement orientée vers les aliments contenant du gluten. Une liste des symptômes cliniques est établie au cours de cette étape (mentionnée précédemment).

8.2 Diagnostic sérologique

➤ La recherche des anticorps

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Ils sont particulièrement utiles en cas de suspicion de maladie cœliaque devant des signes frustes ou atypiques.

Le patient atteint de la maladie cœliaque produit des anticorps dirigés contre la fraction toxique du gluten : la gliadine. On recherchera donc les quatre types d'anticorps (Guillaume et *al.*, 2005) suivants:

- Les anticorps anti-réticuline (immunoglobuline A : Ig A).
- Les anticorps anti-gliadine (immunoglobuline G : Ig G).
- Les auto-anticorps anti-endomysium (Ig A).
- Les anticorps anti-transglutaminase (Ig A).

En cas de suspicion de la maladie, le premier test recommandé est la recherche des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium. Ce test doit être réalisé à jeun, sans exclusion préalable de gluten de l'alimentation.

La Haute Autorité de Santé (HAS) préconise également de rechercher ces anticorps après 6 et 12 mois de régime sans gluten chez les patients ayant initialement obtenu un résultat positif, après un examen clinique et une confirmation de l'adhésion au régime sans gluten. La diminution ou l'absence de ces anticorps peut encourager le patient à poursuivre ses efforts pour suivre le régime sans gluten.

En novembre 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a établi de nouvelles lignes directrices concernant le diagnostic sérologique de la maladie cœliaque. Les tests de dosage des anticorps anti-réticuline et anti-gliadine, jugés peu performants, ont été abandonnés. Désormais, le test des anticorps anti-transglutaminase (en première intention) est l'unique épreuve sérologique en raison de sa grande fiabilité (tableau 02) (anti-endomysium en deuxième intention).

Tableau 02: Comparaison des tests des anticorps intervenant dans la maladie cœliaque (Weber, 2018).

Anticorps	Technique de détection	Isotype	Sensibilité	Spécificité	Remarque
Anti-endomysim	Immuno-fluorescence directe	Ig A	> 90%	> 95%	Onéreux Lecture subjective au microscope
Anti-transglutaminase	ELISA	Ig A (Ig G si déficit en Ig A)	> 90%	> 99%	Simple et automatisé
Anti-réticuline	Immuno-fluorescence indirecte		Médiocre	Excellente	Pas utilisé
Anti-gliadine	ELISA	Ig A Ig G	53-100 57-100	65-100 42-98	Peu spécifique

➤ Groupage HLA-DQ2/DQ8

Dans certaines situations, il est possible de réaliser un groupage HLA-DQ2 et HLA-DQ8. En l'absence de ces gènes, le risque de développement de la maladie cœliaque est très faible pour les individus concernés.

➤ Test rapide : BIOCARD Celiac Test

Le BIOCARD Celiac Test, développé par les Laboratoires Nephrotek SAS, est un test de détection rapide des auto-anticorps anti-transglutaminase IgA et des IgA totales. Il utilise une méthode immuno-chromatographique de type ELISA et nécessite un échantillon de sang. Ce test peut être effectué par le patient lui-même ou dans un cabinet médical. Le prélèvement sanguin doit être conservé entre 10 et 27°C. Les globules rouges contiennent la transglutaminase native, qui est utilisée comme antigène dans la réaction de détection.

Ce test peut être utilisé par deux catégories de personnes :

- Les personnes atteintes de la maladie cœliaque qui suivent un régime sans gluten : le test leur permet de surveiller l'évolution de leur maladie.
- Les individus qui souhaitent déterminer s'ils sont intolérants au gluten ou non. Un résultat négatif indique une absence d'intolérance au gluten. En revanche, un résultat positif nécessite une consultation médicale pour des investigations complémentaires (Weber, 2018).

8.3 Diagnostic histologique

La biopsie duodénale est l'examen clé, indispensable à l'établissement d'un diagnostic de certitude.

En se basant sur les recherches de Dr. *Schär* Institute en 2019, l'analyse histologique commence par une œsophago-gastro-duodéoscopie (OGD), un examen endoscopique de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin. Pendant cet examen, une biopsie est prélevée au niveau du bulbe ou du deuxième duodénum. Cette procédure est réalisée dans les cas où les tests sérologiques sont positifs, ainsi que dans les cas où l'aspect du duodénum semble normal lors de l'examen endoscopique.

La biopsie va démontrer les quatre anomalies caractéristiques de la maladie cœliaque :

- l'hyperlymphocytose intraépithéliale.
- l'hypertrophie des cryptes.
- l'atrophie villositaire.
- l'infiltrat inflammatoire du chorion.

L'atrophie villositaire totale ou subtotale, caractérisée par des villosités rudimentaires ou absentes, constitue le principal critère histologique de l'activité de la maladie cœliaque. La mesure de la hauteur relative des villosités et des cryptes est utilisée pour quantifier cette atrophie villositaire.

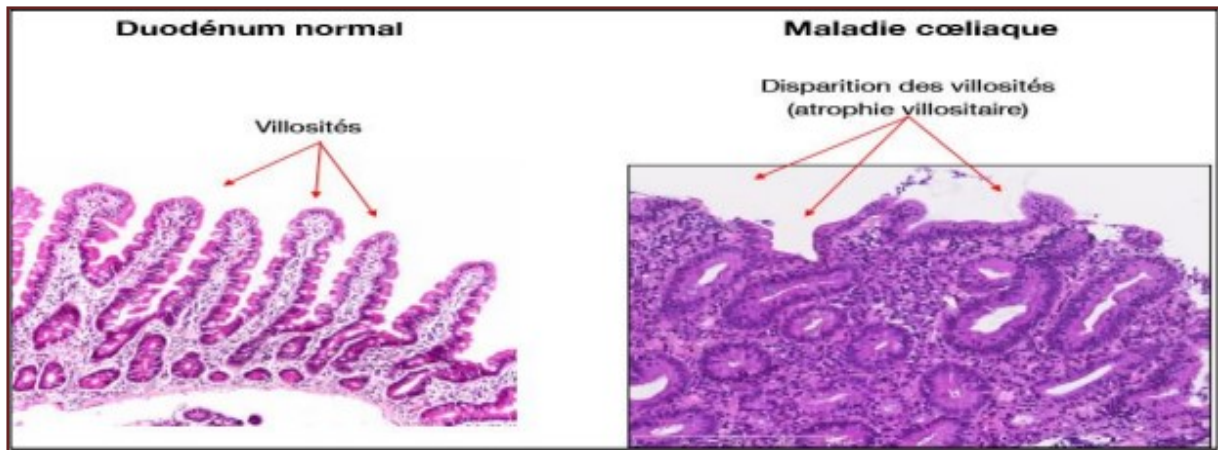


Figure 14 : Comparaison entre une muqueuse normale et une atrophie villositaire totale (Scoazec et al., 2005).

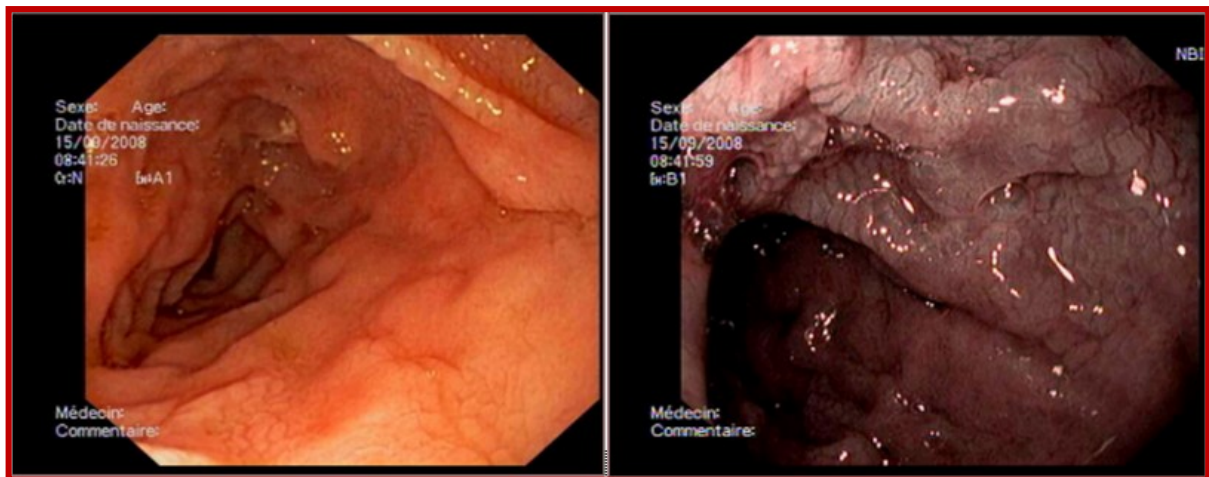


Figure 15 : Comparaison entre Aspects endoscopiques d'une muqueuse normale et d'atrophie villositaire totale au niveau du deuxième duodénum (Nion-Larmurier et Cosnes, 2009).

Elle permet plusieurs classifications, la classification de Marsh modifiée, établie par *Oberhuber* en 2000, est actuellement la plus largement utilisée.

- Marsh 0: Muqueuses et cellules épithéliales intactes de l'intestin grêle.
- Marsh I: Augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) >30% cellules épithéliales.
- Marsh II: Augmentation des LIE et hyperplasie des cryptes.
- Marsh IIIa à IIIc: Augmentation des LIE et hyperplasie des cryptes, atrophie villositaire (muqueuse de l'intestin grêle avec des villosités intestinales partiellement

à complètement rétractées), partielle dans la classe III A, subtotale dans la classe III B et totale dans la classe III C.

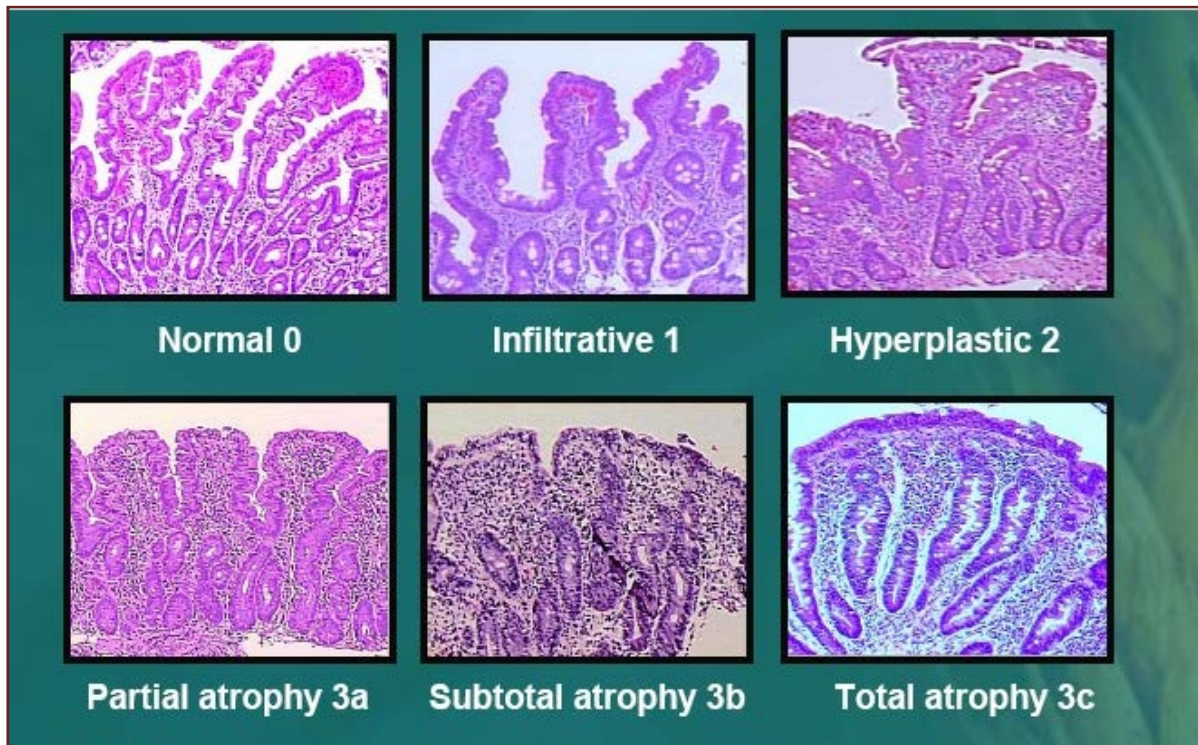


Figure 16 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales (Marsh, 1992).

La classification de Marche et Matuchansky repose sur l'évaluation de trois paramètres (Vahedi K et *al.*, 2001) : la hauteur des villosités (V), le rapport cryptes/villosités (C/V) et le nombre de cellules caliciformes. En conséquence, elle divise l'atrophie villositaire en cinq grades anatomopathologiques distincts.

Tableau 03 : les différents grades d'atrophie villositaire avec leurs descriptions, caractéristiques histologiques et éventuelles altérations associées ((Vahedi et al., 2001).

Grade	Description	Hauteur villositaire	Rapport C/V
I	Muqueuse normale	350 à 500 μ	0.27
II	Atrophie villositaire modérée	300 à 350 μ	N/A
III	Atrophie partielle	150 à 300 μ	0.27 à 1
IV	Atrophie subtotale	50 à 150 μ	> 1
V	Atrophie totale	Plat	N/A

9. Complications

La plupart des recherches identifient la maladie cœliaque comme un désordre multi-systémique. Ceci signifie qu'il peut avoir un effet sur différents systèmes du corps (**Bower et al, 2007**).

Plusieurs complications de la MC peuvent se développer quand la maladie n'est pas diagnostiquée et/ou traitée (**Catassi et Fasano, 2008**). Dans la plupart des cas, elles se développent à cause d'une mauvaise observance du régime sans gluten (RSG).

La malabsorption conduit à nombreuses complications, nutritionnelles (retard de croissance chez l'enfant, dénutrition, carences vitaminiques), hématologiques (anémie), osseuses (ostéoporose fracturaire), gynécologiques (troubles de la fécondité), cardiovasculaires (coronaropathie et thromboses veineuses), neurologiques (neuropathie périphérique) et hépatiques (cytolyse, cirrhose) (**Cosnes, Nion-Larmurier, 2011**).

Le diagnostic tardif de la maladie ou la mauvaise observance du régime sans gluten entraîne d'autre part, l'augmentation du risque de tumeurs malignes, telles que les lymphomes intestinaux de type T, les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL et de l'œsophage, ainsi que les adénocarcinomes de l'intestin grêle, du sein et des testicules.

L'ulcération duodéno-jéjuno-iléale, l'hyposplénisme et la cavitation ganglionnaire mésentérique font aussi partie des complications rencontrées (**Weber, 2012**).

10. Traitement

Le traitement de la maladie cœliaque est essentiellement diététique, il repose sur le régime sans gluten à vie qui doit être appliqué strictement et définitivement. Il repose sur l'élimination des aliments contenant des céréales toxiques (blé, seigle et orge) et de les remplacer par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de fécule de pomme de terre (**Nion-Larmurier et Cosnes, 2009**).

10.1 Objectif du régime sans gluten

Le régime sans gluten a double objectif. Il vise à corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie et de diminuer le risque de complication à long terme d'ostéopénie et des complications néoplasiques notamment le lymphome malin de l'intestin de grêle (**Vahedi et al., 2011**).

10.2 Evaluation d'efficacité du régime sans gluten

L'efficacité du RSG est évaluée par une amélioration clinique et biologique franche dans les trois mois suivant l'élimination du gluten de l'alimentation, ainsi que par la négativation des anticorps spécifiques et l'amélioration histologique avec repousse villositaire sur une biopsie de contrôle réalisée après 12 à 24 mois de régime.

Soixante-dix pour cent des patients constatent une amélioration clinique dans les deux semaines suivant l'adoption du RSG. L'amélioration histologique est plus lente et peut rester incomplète, surtout chez les adultes. Les anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase se négativent chez sept patients sur huit dans l'année suivant un RSG strict (**Nion-Larmurier et Cosnes, 2009**).

Chapitre III
Produits hypo-protidiques et
sans gluten

Produits hypo-protidiques et sans gluten

Les maladies métaboliques héréditaires et la maladie cœliaque sont des affections chroniques nécessitant une prise en charge diététique spécifique pour prévenir les complications et améliorer la qualité de vie des patients. La gestion diététique est une pierre angulaire du traitement de ces maladies, car elle permet de contrôler les niveaux de métabolites toxiques dans les MMH et d'éviter la réaction immunitaire au gluten dans la maladie cœliaque (**Labarthe *et al.*, 2010 ; Nion-Larmurier et Cosnes, 2009**).

La gestion diététique de ces maladies implique non seulement l'exclusion des composants nocifs (acides aminés spécifiques dans les MMH et gluten dans la maladie cœliaque) mais aussi la garantie d'un apport nutritionnel équilibré pour soutenir la croissance et le développement, particulièrement chez les enfants (**Kabra, 2002**). Les produits alimentaires spécialement formulés, tels que les aliments hypo-protidiques pour les MMH et les produits sans gluten pour les cœliaques, jouent un rôle essentiel dans ce contexte.

1. Produits Hypo-protidiques

1.1 Définition

Les produits hypo-protidiques sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et doivent être utilisés sous contrôle médical, principalement pour les patients souffrant de certaines MMH comme la phénylcétonurie et la leucinose. Ces produits contiennent une teneur réduite en protéines, généralement inférieure à 5% de protéines par unité de poids ce qui permettent aux patients de gérer les niveaux d'acides aminés toxiques dans l'organisme, prévenant les complications neurologiques et autres dommages organiques tout en maintenant une alimentation équilibrée et variée. Ces aliments sont conçus pour remplacer les aliments traditionnels riches en protéines, tels que la viande rouge, les œufs, les produits laitiers, les pâtes, etc. (**Acosta *et al.*, 2000**).

1.2 Catégories des produits hypo-protidiques

Les produits hypo-protidiques disponibles sont divers et permettent aux patients atteints de maladies métaboliques héréditaires de suivre un régime adapté strict sans compromettre la variété et le plaisir de l'alimentation.

- Farines Hypo-protidiques

Les farines hypo-protidiques sont des substituts de farine traditionnelle avec une teneur réduite en protéines. Elles sont utilisées pour préparer une variété de produits de boulangerie qui répondent aux besoins nutritionnels des patients tout en respectant les restrictions diététiques, comme le pain, les gâteaux, les biscuits et autres pâtisseries.

Parmi les farines hypo-protidiques disponibles on cite :



- Pâtes Hypo-protidiques

Les pâtes hypo-protidiques sont des alternatives alimentaires disponibles sous diverses formes telles que les spaghettis, les macaronis, les fusillis... etc., pour permettre une variété culinaire.

Pour les marques disponibles il y a : Vitaflo, Metax, Cambrooke Foods... etc.

- Substituts de lait Hypo-protidique

Les substituts de lait hypo-protidiques sont des produits alimentaires conçus pour remplacer le lait traditionnel tout en offrant une teneur réduite en protéines disponibles sous la forme poudre ou liquide. Il existe différentes marques : Milupa, Mead Johnson, Vitaflo... etc.

- Substituts de viande

Sont des produits alimentaires conçus pour remplacer la viande traditionnelle dans l'alimentation, tout en offrant une alternative à base de protéines végétales ou mycoprotéines comme : Beyond Meat, Quorn, Gardein... etc.

2. Produits sans gluten

2.1 Définition

Les produits sans gluten sont des aliments formulés pour ne pas contenir complètement de gluten, une protéine présente dans certaines céréales telles que le blé, l'orge et le seigle. Ces produits sont essentiels pour répondre aux besoins diététiques spécifiques des personnes atteintes de la maladie cœliaque. Ils jouent un rôle crucial dans la prévention des symptômes et des complications associées à la consommation de gluten chez ces individus.

2.2 Catégories de produits sans gluten

- Farines Sans Gluten

Les farines sans gluten incluent plusieurs variétés adaptées à différentes utilisations culinaires : farine de riz, de maïs, de sarrasin, de quinoa et d'amande. Elles sont utilisées dans diverses recettes, des pâtisseries aux pains, offrant des textures et des saveurs variées (Gallagher *et al.*, 2004 ; Cappelli *et al.*, 2020).

Il existe de nombreuses marques disponibles sur le marché, certaines étant fabriquées localement comme :



D'autres sont importées telle que :

			
(Balviten	Schar	Cup4Cup	Bob's Red Mill

- Pâtes Sans Gluten

Les pâtes sans gluten se déclinent en plusieurs types, chacune offrant une texture et une saveur uniques. Ils incluent celles à base de riz, de maïs, de quinoa et de légumineuses (lentilles, pois chiches, haricots noirs) offrant une alternative nutritive aux pâtes traditionnelles, riches en protéines et en fibres (**Gallagher et al., 2004 ; Cappelli et al., 2020**).

- Snacks et Biscuits Sans Gluten

Cette catégorie comprend divers types de biscuits, des chips de pommes de terre et de maïs, des barres de céréales et du popcorn. Ces produits offrent des options de collations pratiques et savoureuses pour les personnes suivant un régime sans gluten (**Gallagher et al., 2004 ; Cappelli et al., 2020**).

- Céréales et Flocons Sans Gluten

Les céréales et flocons sans gluten incluent plusieurs options populaires pour le petit déjeuner. Ils incluent les flocons de maïs (cornflakes), le granula sans gluten fabriqué avec des flocons d'avoine certifiés sans gluten, des noix, des graines et des fruits secs, et les flocons de riz. Ils sont idéaux pour les recettes de pâtisserie, offrant une variété de choix sains et nutritifs (**Gallagher et al., 2004 ; Cappelli et al., 2020**).

- Boissons et Substituts de Lait Sans Gluten

Les boissons et substituts de lait sans gluten incluent le lait d'amande, une alternative populaire au lait de vache, le lait de riz, légèrement sucré et utilisé dans les boissons et les recettes, et le lait de coco, utilisé dans les cuisines asiatiques et dans les desserts (**Gallagher et al., 2004 ; Cappelli et al., 2020**).

3. Avantages et inconvénients

Les produits hypo-protidiques jouent un rôle crucial dans la gestion des maladies métaboliques héréditaires, offrant aux patients des avantages significatifs. Ils permettent de contrôler efficacement les niveaux de métabolites toxiques, de prévenir les complications associées et de maintenir un équilibre nutritionnel optimal malgré les restrictions protéiques. Ces produits, spécialement formulés pour être pauvres en protéines, assurent un apport adéquat en nutriments essentiels, favorisant ainsi la santé globale des patients. De même, les produits sans gluten sont indispensables pour les personnes atteintes de la maladie cœliaque. En excluant complètement le gluten, ces produits protègent l'intestin des dommages causés par cette protéine, réduisent les symptômes gastro-intestinaux et améliorent l'absorption des nutriments ce qui permet l'amélioration générale de la qualité de vie (**Theethira et al., 2014**).

Bien qu'ils offrent de nombreux avantages, les produits hypo-protidiques et sans gluten présentent également des inconvénients notables. En effet, ces produits sont souvent plus coûteux que leurs équivalents conventionnels, ce qui peut représenter un fardeau financier pour de nombreuses familles, notamment celles aux revenus limités. De plus, leur disponibilité peut être limitée, ce qui complique l'accès à ces produits, et leur préparation nécessite parfois une certaine complexité, entraînant une charge supplémentaire dans la routine quotidienne. En outre, les patients, en particulier les enfants, peuvent rencontrer des difficultés d'adaptation au goût et aux textures différentes de ces produits, ce qui peut affecter leur acceptation alimentaire et leur bien-être global. Par ailleurs, ces produits sont souvent pauvres en certaines vitamines et nutriments essentiels comme les vitamines B, le fer, le zinc et le calcium, ce qui nécessite une attention particulière pour éviter les carences nutritionnelles. Ces carences peuvent entraîner des problèmes de santé à long terme tels que l'anémie, la fatigue, les troubles neurologiques, la fragilité osseuse, des troubles de la croissance chez les enfants et une diminution de la fonction immunitaire (**Giovannini et al., 1995**).

Matériel et méthodes

1. Matériel

Le matériel, les réactifs et l'appareillage utilisé dans la partie expérimentale seront cités au fur et à mesure de leur utilisation.

La pomme de terre, maïs et les autres produits naturels sont achetés au près du Centre commercial.

2. Méthodes

La préparation des échantillons et les analyses ont été effectuées au laboratoire des analyses alimentaires au niveau de Centre National de Recherche en Biotechnologie de Constantine.

2.1 Préparation de la farine

C'est une farine hypo-protidique et sans gluten, élaborée à partir d'une farine de base composée d'amidon de pomme de terre et de maïs et enrichi avec des ingrédients naturels sélectionnés par un plan statistique pour leur apport en vitamines et minéraux.

2.1.1 Préparation de la farine de base

a. Extraction de l'amidon de pomme de terre

Après avoir lavé, épluché et râpé les pommes de terre pour obtenir une pulpe, celle-ci a été mélangée avec de l'eau froide afin de libérer l'amidon. Après un certain temps, l'amidon s'est déposé au fond du récipient. Le mélange a ensuite été filtré à travers un tamis ou une étamine pour séparer le liquide de la pulpe. Le liquide est laissé à décanter pendant une nuit pour permettre à l'amidon de se déposer au fond. L'eau en surface est ensuite retirée délicatement. Le dépôt d'amidon a été rincé plusieurs fois avec de l'eau propre pour éliminer les impuretés. Enfin, l'amidon est séché à l'air libre, broyé en une poudre fine, puis stocké dans un contenant hermétique pour le protéger de l'humidité (**Zahid et Yanyun, 2013**).

b. Extraction de l'amidon du maïs

Après avoir soigneusement lavé les grains de maïs pour éliminer les impuretés, nous les avons immergés dans de l'eau pendant une période de 24 à 48 heures pour favoriser leur hydratation. Ensuite, les grains ont été broyés avec de l'eau jusqu'à l'obtention d'une pâte liquide épaisse, puis filtrés pour séparer le liquide contenant l'amidon des résidus solides. Nous avons laissé cette suspension reposer une nuit pour permettre à l'amidon de se déposer

au fond du récipient. Après des étapes de décantation et de lavages successifs pour purifier l'amidon, celui-ci a été séché à l'aire libre et broyé en une poudre fine puis stocké dans un contenant hermétique pour garantir sa conservation (**Pamela et al., 2003**).

2.1.2 Préparation des produits d'enrichissement

Le choix porté sur les produits naturels appropriés pour l'enrichissement de la farine a été réalisé en se basant sur la bibliographie. Ces produits ont été lavés, séchés, puis coupés en petits morceaux d'une épaisseur adéquate. Ils ont été séchés dans une étuve à une température ne dépassant pas 40°C. Une fois les produits complètement secs, ils ont été broyés en poudre fine à l'aide d'un broyeur puis conservés à une température appropriée de 27°C afin d'éviter tout dommage.

2.2 Echantillonnage

2.2.1 Plan statistique

En réalité, plusieurs facteurs peuvent influencer un processus donné, mais cela ne signifie pas que tous ces facteurs ont des effets significatifs entre eux. Les facteurs qui ont plus d'effet sur le processus sont plus considérés que ceux qui influent légèrement. Pour identifier les facteurs qui ont des effets significatifs sur le processus, il est nécessaire d'utiliser des plans statistiques comme le plan factoriel. En effet, les études ont montré que la démarche classique qui consiste à faire varier un facteur en maintenant les autres constants permet une évaluation apparente éloignée des résultats réels (**Larpen et Sanglier, 1992**)

Il s'agit d'un modèle factoriel fractionnaire qui permet l'évaluation de l'effet des différents facteurs dans les réponses à étudier. Le modèle est utilisé pour l'optimisation par un dépistage de facteurs X_i qui peuvent être susceptibles d'influencer la réponse Y (**Lewis et al., 1999**). Chaque facteur peut prendre deux niveaux (inférieur (-1) ou supérieur (+1) (tableau 04) pour la concentration minimale et maximale ou bien l'absence et la présence du facteur respectivement

Afin de déterminer si les facteurs ont un effet significatif ou non ; une équation polynomiale du premier degré est proposée : $Y = \beta_0 + \sum \beta_i X_i$.

Tableau 04 : Relation entre les niveaux codés et les niveaux réels des facteurs

Facteurs	Niveau inférieur (-1)	Niveau supérieur (+1)
X₁ : (A)	0	8% (w/w)
X₂ : (B)	0	10% (w/w)
X₄ : (D)	0	10% (w/w)
X₆ : (F)	0	15% (w/w)
X₇ : (G)	0	8% (w/w)

Pour réaliser l'expérimentation, huit échantillons sont préparés en mélangeant la farine de base (amidon de pomme de terre + amidon de maïs) avec les diverses poudres des produits naturels additionnels préalablement préparés. Cette opération se base sur le plan factoriel choisi qui grâce à la combinaison des facteurs choisis permet l'obtention de 8 mélanges différents. On commence par peser des quantités précises de farine de base pour chacun, puis on ajoute les différentes poudres en quantités spécifiques à chaque échantillon (tableau 05). Chaque mélange est ensuite soigneusement homogénéisé pour assurer une distribution uniforme des ingrédients. Une fois homogènes, les mélanges sont stockés dans des conditions adéquates pour préserver leur intégrité jusqu'à l'analyse.

Tableau 05 : composition des 8 échantillons selon le plan statistique

Mélange	A	B	D	F	G	Farine de base
01	x	x				x
02		x	x	x		x
03			x		x	x
04	x		x	x		x
05		x		x	x	x
06	x			x	x	x
07	x	x	x		x	x
08						x

2.2.2 Analyse statistique (traitement par un logiciel)

A la fin de chaque expérience, l'effet de chaque facteur sur la réponse selon le plan statistique utilisé est estimé comme étant la différence entre la moyenne des valeurs de réponses observées au niveau supérieur (+) et la moyenne des valeurs de réponses observées au niveau inférieur (-) selon l'expression mathématique suivante :

$$E_i = \frac{\sum \text{Réponses au niveau (+)}}{\text{Nombre de valeurs (+)}} - \frac{\sum \text{Réponses au niveau (-)}}{\text{Nombre de valeurs (-)}}$$

E_i : effet de chaque facteur

La signification de chaque effet est déterminée par le test de Student (t).

$$t = \frac{\text{Effet}}{E \times S}$$

Les calculs sont effectués par le logiciel. Toutes les variables ayant une probabilité $p < 0,05$, sont retenus. Les résultats se présentent sous forme d'une équation polynomiale du premier degré avec seulement les variables explicatives à effet significatif positif ou négatif :

$$y = \text{Constante} + \sum \beta_i X_i + e$$

y : la réponse expérimentale

X_i : les variables explicatives

β_i : les coefficients des variables explicatives

e : la moyenne des erreurs expérimentales

3. Analyse physico-chimique des mélanges

3.1 Détermination du taux des cendres

Le taux des cendres est déterminé selon la méthode (AOAC, 2005). Une prise d'essai de 1 g de chaque mélange est répartie uniformément dans un creuset préalablement séché et taré. L'échantillon est séché à 105°C pendant 24 heures pour éliminer l'humidité, puis incinéré à 550°C dans un four à moufle jusqu'à l'obtention d'une masse constante. Les cendres blanches obtenues sont laissées à refroidir dans un dessiccateur avant d'être pesées. Le taux de cendres est alors exprimé en pourcentage de la masse initiale de l'échantillon (Doudjo, 2015).

3.2 Dosage des protéines

3.2.1 Extraction des protéines

Nous avons combiné deux méthodes d'extraction par phénol et TCA (trichloroacetic acid) /Acétone afin d'optimiser l'extraction des protéines solubles et insolubles à la fois afin d'assurer une analyse protéomique plus complète et précise des échantillons. Le PBS extrait efficacement les protéines solubles présentes dans les mélanges, en revanche, TCA/Acétone précipite les protéines insolubles ou moins solubles en éliminant les composants interférants non protéiques.

Pour chaque échantillon nous avons préparé deux tubes, chacun contient 2 g d'échantillon ajouté de 8 mL de tampon PBS (Phosphate Buffered Saline) dans l'un des tubes et la solution TCA/Acétone dans l'autre. Tous les échantillons ont ensuite été centrifugés pendant 30 minutes à 12 000 rpm. Après avoir terminé les étapes d'extraction indiquée dans la figure 17 on obtient deux extraits par échantillon. Ils sont par la suite transférés dans un seul tube, on mélange soigneusement le contenu pour garantir une distribution homogène des protéines. Cette étape est essentielle pour obtenir une représentation précise de la composition protéique de chaque échantillon (**Isaacson, 2006**).

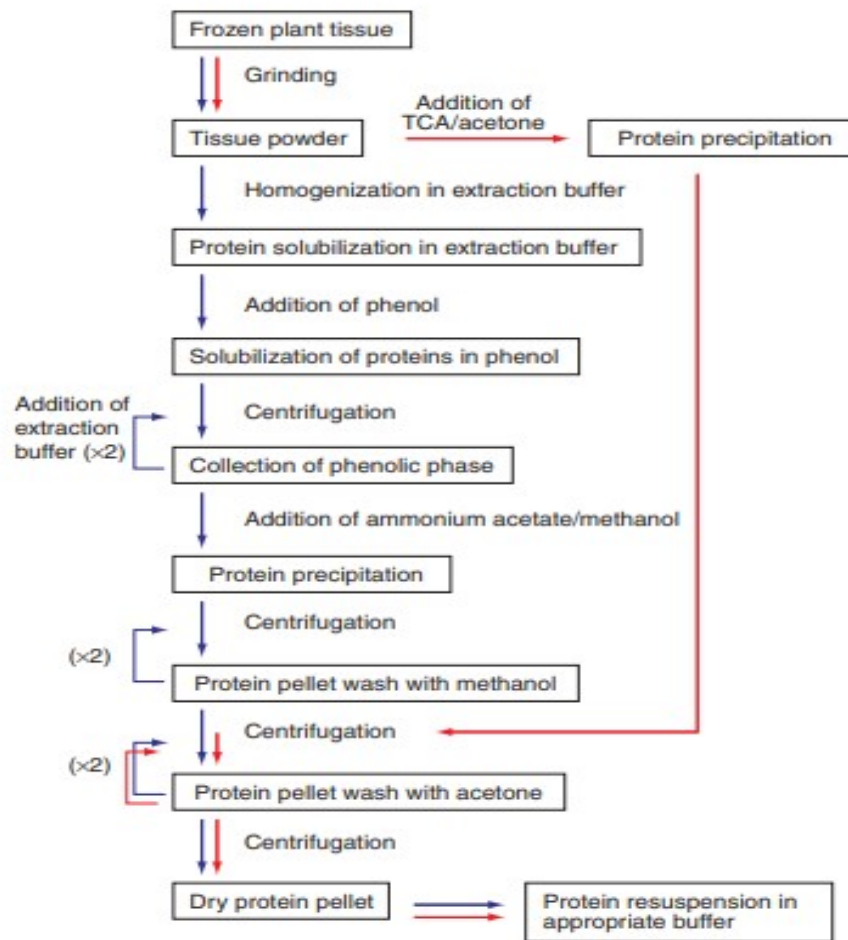


Figure 17 : Organigramme du protocole d'extraction des protéines. Les flèches bleues indiquent la méthode d'extraction du phénol ; les flèches rouges indiquent la méthode d'extraction du TCA/acétone (Isaacson, 2006).

3.2.2 Détermination de la concentration des protéines

Pour déterminer la concentration de protéines, 2 mL de solution de Bradford est ajouté à 100 μ L de l'extrait de protéine de chaque échantillon. Puis homogénéisé le mélange avec un vortex pour assurer une bonne distribution du colorant. Après avoir laissé reposer le mélange à température ambiante pendant 5 minutes pour permettre le développement complet de la couleur, l'absorbance de la solution est mesurée à 595 nm avec un spectrophotomètre. Le calcul de la concentration de protéines dans l'échantillon se fait par le biais d'une courbe standard de protéine (figure 18).

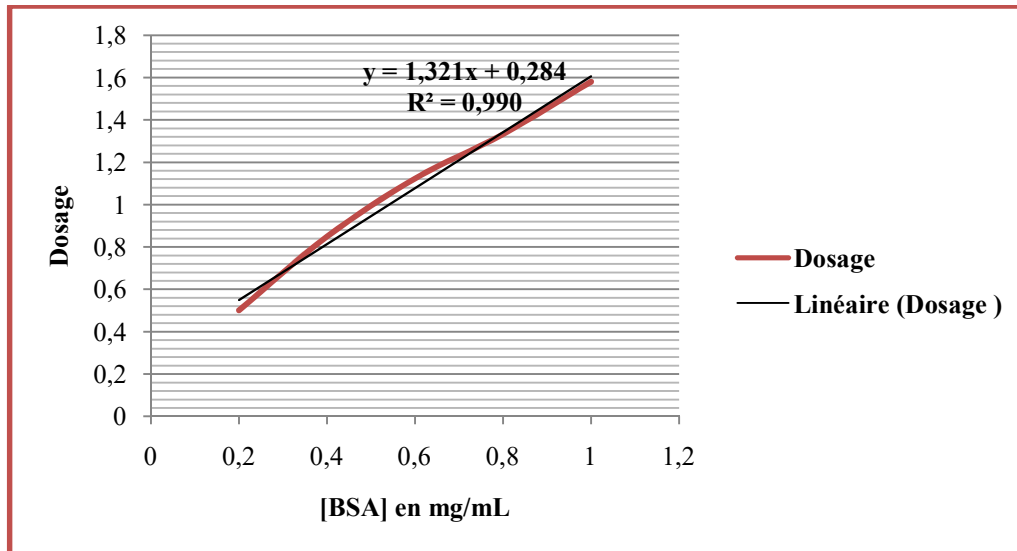


Figure 18 : La courbe d'étalonnage de Bradford.

4. Dosage des vitamines

Le dosage des vitamines E, K1, B1, B6 et B9 a été réalisé par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), conformément au protocole suivant :

4.1 Préparation des échantillons

La méthode de préparation des échantillons varie en fonction de type des vitamines dosées (liposolubles ou hydrosolubles).

Pour les vitamines liposolubles (E, K1), la préparation de l'échantillon commence par la pesée de 5 g de l'échantillon. Ensuite, 25 mL d'hexane sont ajoutés à l'échantillon. Ce mélange est ensuite placé dans un bain à ultrasons pendant 30 minutes, l'extrémité étant bouchée avec du papier film pour éviter l'évaporation des solvants. Cette étape permet de dissoudre efficacement les vitamines liposolubles dans l'hexane. Après l'ultrasonication, le mélange est filtré à l'aide d'un filtre de 0,45 μm pour éliminer les particules solides (Gbaguidi *et al.*, 2018).

En ce qui concerne les vitamines hydrosolubles (B1, B6, B9), la préparation de l'échantillon commence également par la pesée de 5 g de l'échantillon. Celui-ci est ensuite mélangé avec 25 mL d'eau distillée et agité pour assurer une distribution homogène des composés solubles dans l'eau. Ce mélange est laissé en incubation pendant toute une nuit afin de permettre une extraction exhaustive des vitamines hydrosolubles. Cette période prolongée garantit que les vitamines se dissolvent complètement dans l'eau, maximisant ainsi le rendement de l'extraction. Avant d'être injecté dans le système HPLC, le mélange

est soumis à une étape de filtration à l'aide d'un filtre de 45 μm (**méthode interne saidal, 2024**).

4.2 Analyse par HPLC

Les conditions analytiques pour les vitamines liposolubles (E, K1) et hydrosolubles (B1, B6, B9) selon la méthode interne de SAIDAL, sont les suivantes :

- Type de colonne : C18.
- Phase mobile : constitué de 1 L d'eau distillée, 0,15 ml de triéthylamine avec un pH de 2,75 ajusté par l'acide sulfurique à 1 N.
- Débit : 1mL/min.
- Température : 25°C.
- Volume d'injection : 20 μL .

Et la détection des différentes vitamines se fait à 254nm pour les vitamines K, B1 et B6 ; à 280 nm pour la vitamine E; à 313 nm pour la vitamine A et à 244 nm pour la vitamine B9.

Résultats et discussions

I. Résultats

1. Dosage des protéines

Les résultats en concentration des protéines pour chaque mélange sont représentés dans la figure 19. On note que le taux de protéines le plus faible se trouve dans l'expérience N° 5, en présence des facteurs (produits naturels) B, F et G suivi de l'expérience N° 6, contenant les produits A, F et G, vient en troisième position 7 et pour les autres réponses le taux des protéines dépasse 0,5 mg/mL.

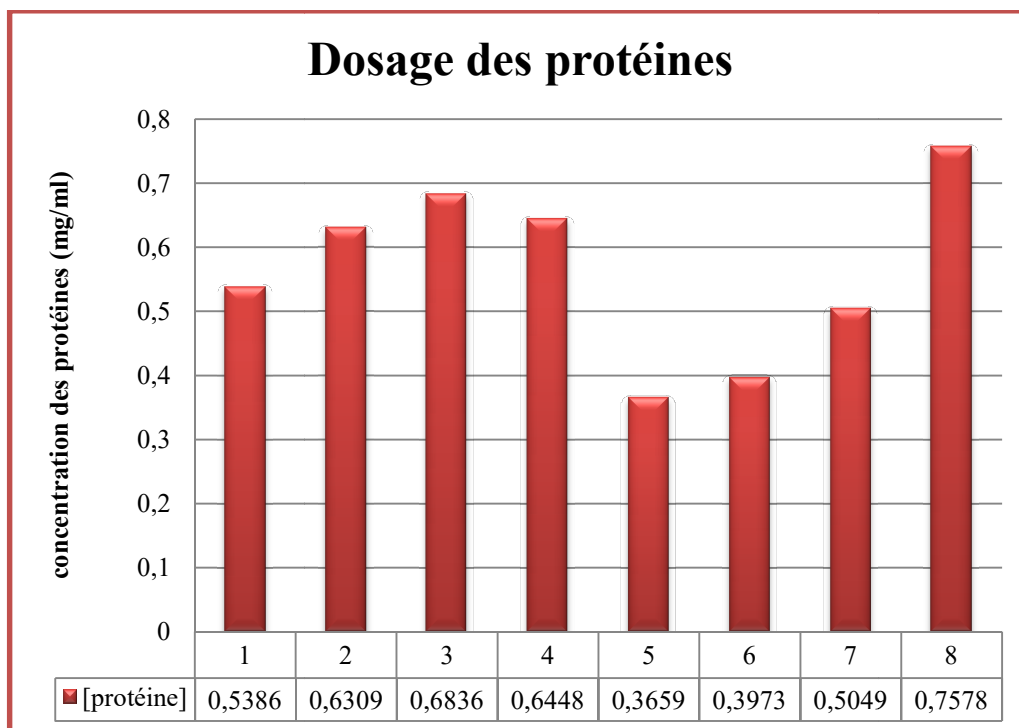


Figure 19 : Concentration des protéines des différents échantillons.

2. Détermination du taux de cendres

Les résultats obtenus pour le dosage des cendres autrement dit la matière minérale sont représentés dans la figure 20 qui montre que le mélange le plus riche en minéraux est le mélange 4 avec 2,08%, suivi par le mélange 2 et vient après les mélanges 5, 6 et 7 avec des valeurs rapprochées et en dernier, le mélange 1 et 8, ce dernier est la farine de base, elle exprime la valeur la plus faible en minéraux du fait de l'absence de l'enrichissement.

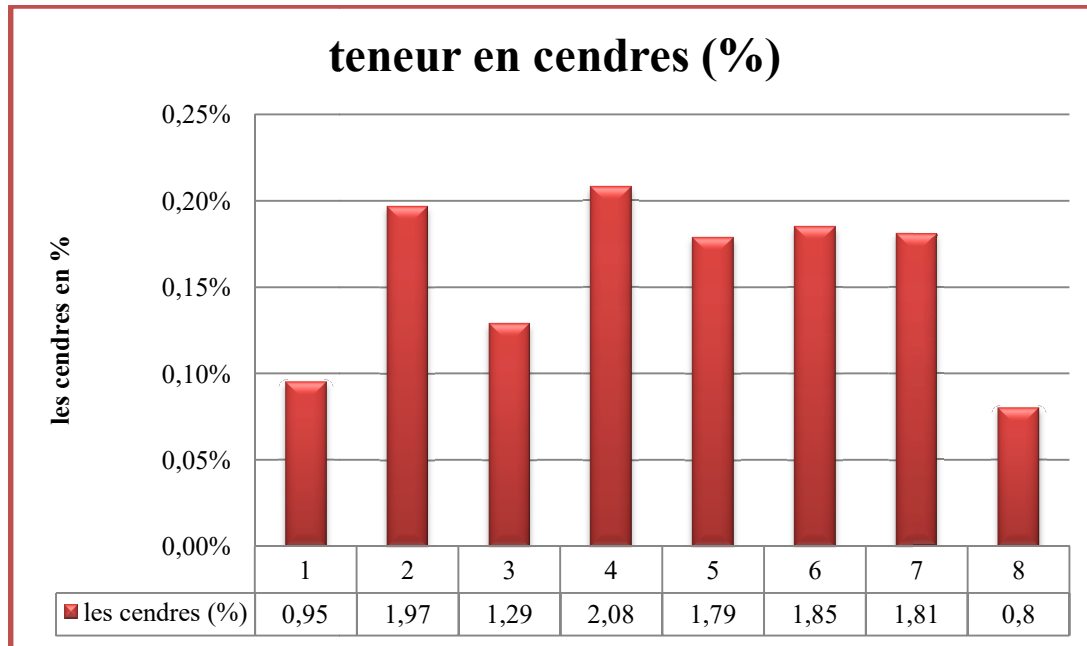


Figure 20 : Teneur en cendre des différents échantillons.

3. Analyse statistique et sélection des facteurs (protéines et minéraux)

L'analyse statistique de ces résultats (protéines et minéraux) est résumée dans le tableau 06. Le traitement des résultats est effectué par un logiciel qui permet de faire ressortir la signification de chaque produit naturel sur la composition en protéine et en minéraux dans chaque mélange (expérience).

Tableau 06 : L'analyse statistique des résultats des protéines et minéraux

Facteurs	Minéraux (cendres)			Protéines		
	Effet (- à +)	Valeur de T	Valeur de P	Effet (- à +)	Valeur de T	Valeur de P
A	0,1050	2,25	0,153	-0,04408	-7,99	0,015
B	0,0625	1,34	0,312	-0,05540	-10,05	0,010
D	0,2200	4,71	0,042	0,05058	9,17	0,012
F	0,3550	7,61	0,017	-0,05575	-10,11	0,010
G	0,1175	2,52	0,128	-0,07755	-14,06	0,005

La réponse concernant l'effet de chaque facteur sur la composition en protéines est exprimée par l'équation suivante :

$$\text{PROTEINES} = 0,56547 - 0,04408 A - 0,05540 B + 0,05058 D - 0,05575 F - 0,07755 G$$

La réponse de l'effet des facteurs sur le taux des minéraux est exprimée par l'équation suivante :

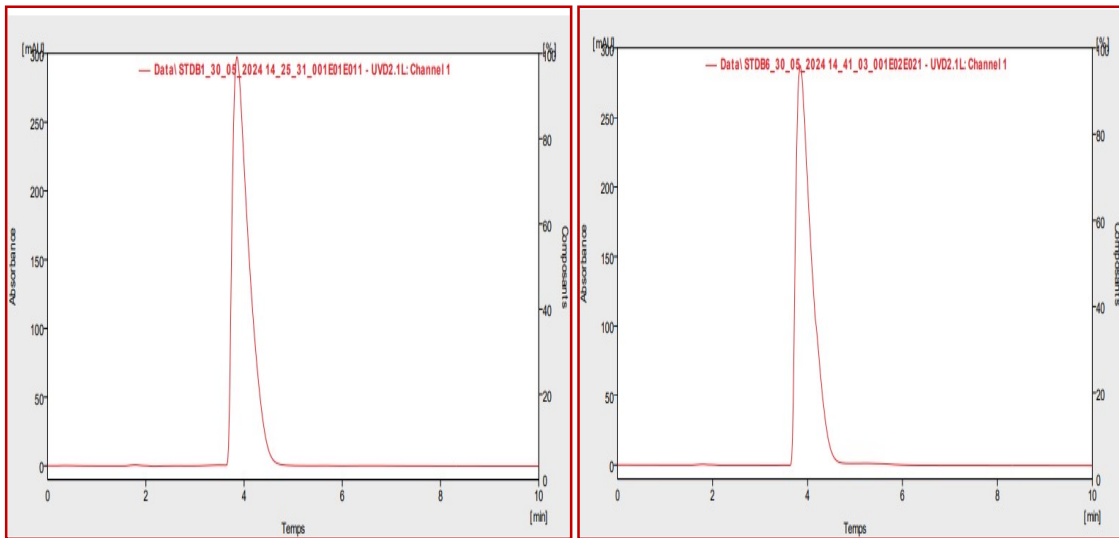
$$\text{MINERAUX} = 1,5675 + 0,1050 A + 0,0625 B + 0,2200 D + 0,3550 F + 0,1175 G$$

- 3.1 Effet du facteur A :** l'effet de ce facteur sur le taux des protéines est négativement significatif ($p < 0,05$), il participe à diminuer la concentration des protéines dans le mélange. Cependant, il est sans effet sur le taux des minéraux ($p = 0,153 > 0,05$).
- 3.2 Effet du facteur B :** Le produit B possède un effet négativement significatif sur le taux des protéines et il est sans effet sur les minéraux.
- 3.3 Effet du facteur D :** Ce produit possède un effet positivement significatif sur le taux des protéines, il participe à l'augmentation des protéines dans le milieu. Alors qu'il a un effet significatif sur les minéraux ($p = 0,042$). Mais comme on cherche un mélange hypo-protidique, ce produit est à supprimer du mélange recherché.
- 3.4 Effet du facteur F :** Ce produit possède un effet négativement significatif sur le taux des protéines, il participe de façon très significative à la diminution du taux des protéines dans les mélanges. Il a également un effet très significatif sur le taux des minéraux dans les mélanges ($p = 0,017$).
- 3.5 Effet du facteur G :** Il est sans effet sur les minéraux mais possède le plus grand effet négatif sur les protéines. En effet, $p = 0,005$.

Donc les facteurs à retenir pour les deux réponses (protéines et minéraux) sont : les facteurs A, F et G.

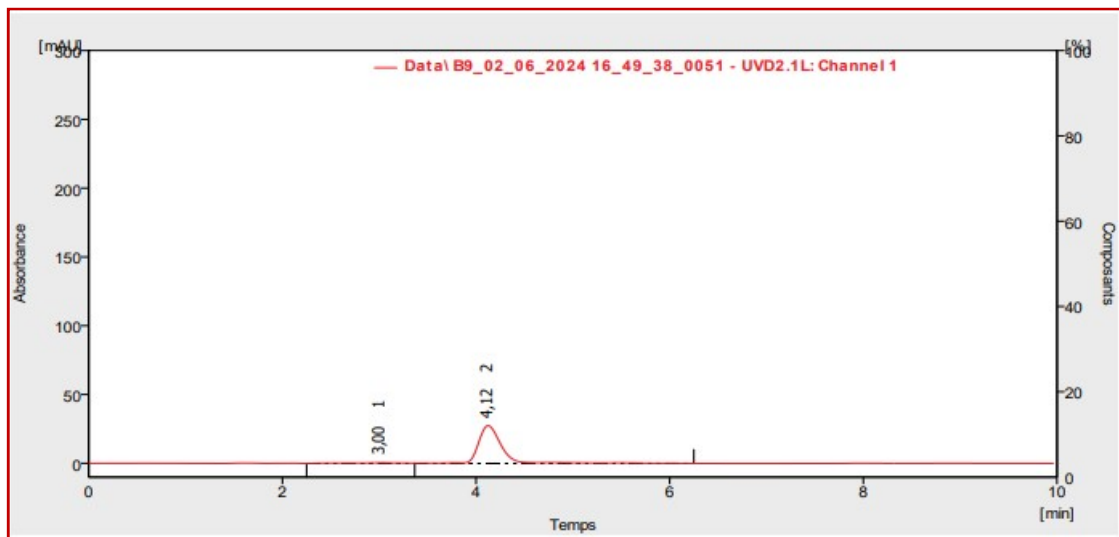
4. Dosage des vitamines

Pour la l'évaluation des vitamines qualitativement et quantitativement, on a fait appel à l'HPLC. Et afin d'effectuer cette analyse, nous avons fait passer des standards dont les pics sont représentés dans les figures ci-dessous (**Figure 21**) (**Figure 22**).



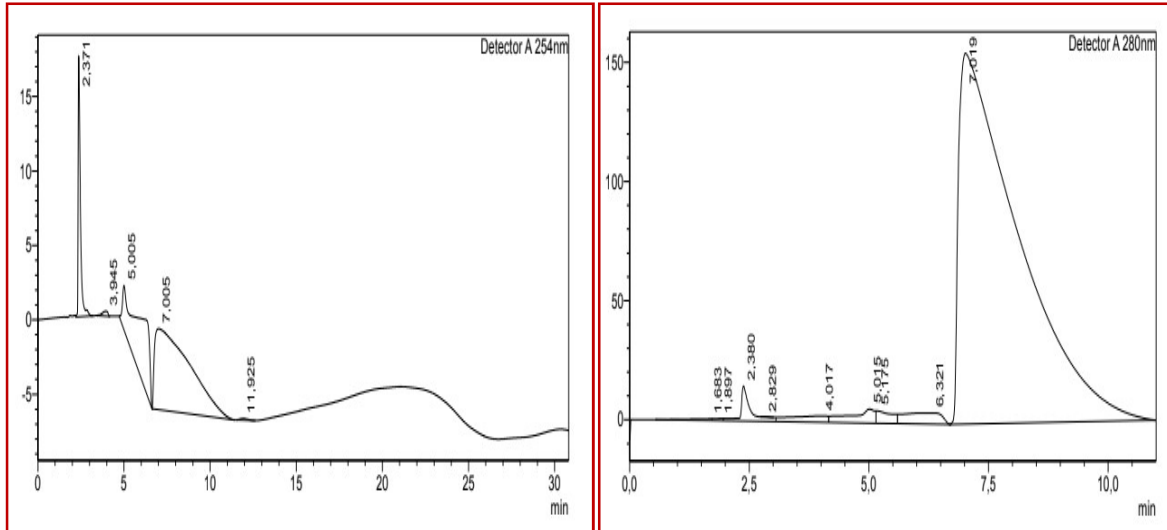
(a)

(b)



(c)

Figure 21 : les courbes des standards des vitamines hydrosolubles. (a) : vitamine B1 ; (b) : vitamine B6 ; (c) : vitamine B9.

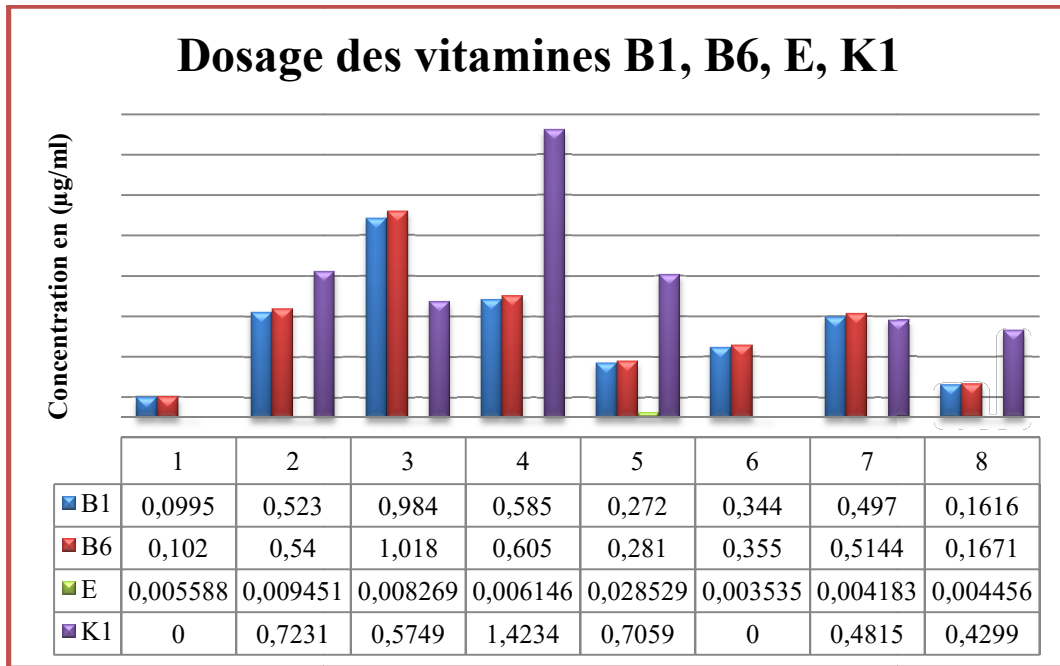


(a)

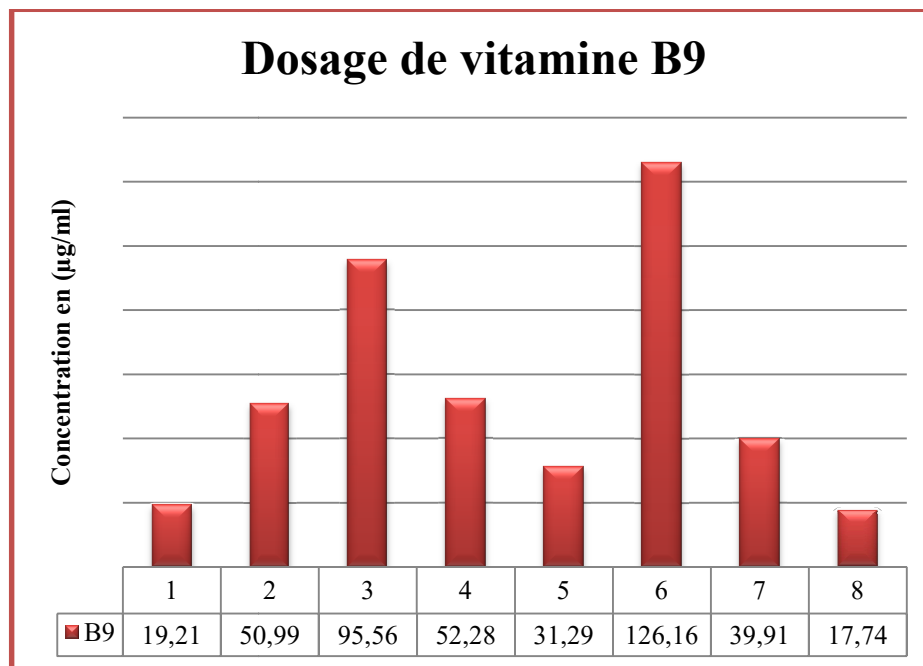
(b)

Figure 22 : les courbes des standards des vitamines liposolubles. **(a)** : vitamine K1 ; **(b)** : vitamine E.

Les expériences réalisées sur les différents mélanges de farine, selon le plan statistique choisi donnent les résultats en vitamines (B1, B6, B9, E et K1) représentés par la figure 23. Les résultats montrent que le mélange 1 contient la plus grande concentration en B1 par rapport aux autres mélanges. Alors que la valeur la plus importante en vitamine B6 se trouve dans le mélange 3. Le mélange 6 renferme la plus grande concentration en vitamine B9 par rapport aux autres. Le mélange 5 renferme plus de vitamine E que les autres, quant à la vitamine K1, elle est en plus grande quantité dans le mélange 4.



(a)



(b)

Figure 23 : Composition en Vitamines des différents Échantillons.

5. Analyse statistique et sélection des facteurs (vitamines)

Le pourcentage de signification minimal retenu dans le cas des vitamines est supérieur ou égale à 70%.

L'analyse statistique des résultats obtenus permet de déterminer l'effet de chaque produit naturel sur la teneur en vitamines. Le tableau 07 montrent que les produits D et G présentent un effet significatif sur la Vit B1, il est de 94,4% et 77,1% respectivement. L'équation obtenue pour la Vit B1 est la suivante :

$$\text{VitB1} = 0,4333 - 0,0519 A - 0,0854 B + 0,2140 D - 0,0023 F + 0,0910 G$$

Dans le même tableau, l'analyse des résultats concernant la vitamine B6 montre également que les produits D et G présentent les mêmes effets sur la Vit B1 (94,4% et 77,2%) respectivement. L'équation obtenue pour la Vit B6 est la suivante :

$$\text{VitB6} = 0,4478 - 0,0537 A - 0,0885 B + 0,2215 D - 0,0026 F + 0,0943 G$$

Le tableau 07 fait apparaître que seul le produit G possède un effet positivement significatif sur la vitamine B9 (70%) dont l'équation est :

$$\text{Vit B9} = 54,1 + 5,2 A - 18,8 B + 5,5 D + 11,0 F + 19,1 G$$

Tableau 07 : L'analyse statistique des résultats des vitamines hydrosolubles.

Facteurs	Vitamine B1			Vitamine B6			Vitamine B9		
	Effet (-à+)	Valeur de T	Valeur de P	Effet (-à+)	Valeur de T	Valeur de P	Effet (-à+)	Valeur de T	Valeur de P
A	-0.0519	-0.98	0.432	-0.0537	-0.98	0.431	5.2	0.38	0.739
B	-0.0854	-1.61	0.249	-0.0885	-1.61	0.248	-18.8	-1.37	0.304
D	0.2140	4.03	0.056	0.2215	4.04	0.056	5.5	0.40	0.725
E	-0.0023	-0.04	0.970	-0.0026	-0.05	0.967	11.0	0.81	0.505
G	0.0910	1.71	0.229	0.0943	1.72	0.228	19.1	1.39	0.298

Dans le tableau 08, l'analyse des résultats concernant la vitamine E montre que tous les produits sont sans effets sur cette vitamine ($p > 0,3$). Cependant pour la vitamine K1, seul le produit D présente un effet significatif, il est égal à 71,1% dont l'équation est :

$$\text{Vit K} = 0,542 - 0,066 A - 0,065 B + 0,258 D + 0,171 F - 0,102 G$$

Tableau 08 : L'analyse statistique des résultats des vitamines liposolubles.

Facteurs	Vitamine E			Vitamine K1		
	Effet (- à +)	Valeur d T	Valeur de P	Effet (- à +)	Valeur de T	Valeur de P
A	-0,00391	-1,40	0,296	-0,066	-0,37	0,750
B	0,00317	1,14	0,374	-0,065	-0,36	0,755
D	-0,00176	-0,63	0,593	0,258	1,43	0,289
F	0,00315	1,13	0,376	0,171	0,94	0,444
G	0,00236	0,85	0,487	-0,102	-0,56	0,630

Deux facteurs sont un effet significatif sur les vitamines, il s'agit des facteurs G et D, mais ce dernier est à rejeter car il possède un effet significatif sur le taux des protéines, et l'objectif est d'avoir un produit faible en protéines et ne pas le contraire. Pour conclure depuis tous les résultats traités, trois facteurs sont retenus : A, F et G.

II. Discussion des résultats

- Protéines

Pour les patients atteints des MHM, un régime sévère restreint en protéines est crucial pour contrôler les niveaux toxiques des acides aminés spécifiques. La teneur en protéines naturelles est ajustée en fonction des niveaux sanguins des acides aminés concernés, l'âge et le poids du patient (Singh *et al.*, 2014 ; Škaričić *et al.*, 2019).

Selon les directives européennes énoncées dans le Règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 sur les denrées alimentaires destinées à des groupes particuliers, un aliment est considéré comme hypo-protidique s'il contient moins de 1 g de protéines par 100 g de produit fini pour les aliments solides, soit moins de 1%. En effet, Les résultats obtenus confirment que tous les échantillons étudiés respectent

ces critères pour être qualifiés d'aliments hypo-protidiques, avec une teneur en protéines inférieure à 1%.

- Cendres (minéraux totaux)

Les résultats montrent une diversité dans les teneurs en cendres des échantillons, qui reflète la variété des produits naturels ajoutés à la farine de base pour chaque échantillon.

La farine de base est composée d'amidon de pomme de terre qui présente généralement une teneur en cendres faible autour de 0,2 à 0,3% en poids sec, et d'amidon de maïs dont la teneur en cendres est également très faible entre 0,1 et 0,3% en poids sec (Mbougoung, 2009). Ces valeurs montrent que cette farine de base présente initialement des teneurs en cendres très faibles, comprises entre 0,1 et 0,3%.

Cependant, les résultats indiquent que tous les échantillons présentent une teneur en cendres supérieure à 0,3%, ce qui suggère que l'enrichissement avec des produits naturels a effectivement contribué à une augmentation de la teneur en minéraux en raison de leur teneur intrinsèque, démontrant l'impact positif de ces ajouts sur la valeur nutritionnelle des échantillons.

- Vitamines

La comparaison des résultats avec les Apports Nutritionnels de Référence (ANR) permet d'évaluer les produits qui fournissent des quantités adéquates en vitamines par rapport aux besoins nutritionnels recommandés pour combler les carences nutritionnelles chez les patients atteints de certaines MHM et la MC.

L'ANR pour les vitamines B1, B6, B9, E et K1 sont entre 0,9 et 1,2 mg/jour, entre 1,6 et 1,7 mg/jour, entre 200 et 400 µg/jour, entre 8 et 10 mg/jour et entre 45 et 79 µg/jour respectivement. Les différents mélanges testés montrent des concentrations allant de 0,00199 mg/100g à 0,01968 mg/100g pour la vitamine B1, de 0,00204 mg/100g à 0,2036 mg/100g pour la vitamine B6, de 116,47% à 841,05% pour la vitamine B9, de 0,0000707 mg/100g à 0,00057058 mg/100g pour la vitamine E et de 8,598 µg/100g à 28,468 µg/100g pour la vitamine K1. Ces niveaux observés dans les produits utilisés dans l'enrichissement sont par rapport à 100g de farine. Alors que le patient peut consommer plus de cent gramme si la farine est hypo-protidique. Donc les taux en vitamines obtenu sont à multiplier par un coefficient qui nous permet de rester dans les intervalles indiqués par les organismes de la

santé et ceci selon la nature de la maladie métabolique (tableau ci-dessous fournit par une maman d'un malade souffrant d'une maladie hypo-protidique). En effet, l'objectif de la prise en charge nutritionnelle des MMH consiste à apporter tous les nutriments nécessaires à l'organisme tout en contrôlant les apports en acide aminé toxique, cela dit que les médecins associent à l'alimentation des mélanges d'acides aminés, de vitamines et d'oligo-éléments.

Tableau 09 : La quantité des protéines à consommer selon l'âge de patient.

Age	Protéines à consommer par Kg
0-6 mois	1.52g
7-12 mois	1.5g
1-3 ans	1.1g
4-13 ans	0.95g
14-18 ans	0.85g
≥18 ans (pas enceinte et n'allait pas)	0.8g
Femme enceinte	1.1g
Femme allaitante	1.3g

Nous concluons que l'enrichissement par les produits naturel choisis a contribué de façon hautement significative à l'enrichissement de la farine de base. Cependant certaines vitamines peuvent être supplémentées dans le produit fini tout en respectant les normes par rapport aux caractéristiques de chaque maladie.

Conclusion

L'objectif principal de ce mémoire était de développer une farine hypo-protidique et sans gluten, enrichie naturellement par des produits sélectionnés selon un plan statistique, afin de répondre aux besoins nutritionnels des personnes atteintes de certaines maladies métaboliques héréditaires et de la maladie cœliaque et améliorer la disponibilité, l'accessibilité et la qualité nutritionnelle des produits destinés à ces populations vulnérables en Algérie.

Lors de cette phase de présélection, les facteurs A, F et G ont été clairement identifiés comme ayant un impact majeur sur la formulation de la farine. Le facteur A a montré une capacité significative sur la diminution des protéines dans la farine tout en apportant une supplémentation intéressante et significative en minéraux, donc il est d'un double intérêt. Pareil pour le facteur F, il a été crucial pour améliorer la teneur en cendres tout en contribuant dans la minimisation dans l'apport des protéines dans la farine. En parallèle, l'ajout du facteur G a joué un rôle crucial dans l'enrichissement de la farine tout en respectant la teneur faible du mélange en protéines contrairement au facteur D dont l'effet a été significatif sur les vitamines mais participe malheureusement à l'augmentation de la concentration des protéines, une raison pour laquelle il a été rejeté de la sélection.

Enfin, pour maximiser l'impact nutritionnel de cette farine il est essentiel d'envisager l'enrichissement par d'autres facteurs naturels afin d'optimiser davantage sa qualité nutritionnelle tout en assurant une formulation équilibrée et sécuritaire. De plus, la mise en place d'analyses de contrôle de qualité rigoureuses est à envisager pour garantir la conformité aux normes nutritionnelles et sécuritaires requises pour assurer un produit qui non seulement répond aux exigences nutritionnelles particulières de ces populations, mais aussi d'offrir des solutions alimentaires sûres, nutritives et efficaces.

Ces résultats sont très encourageants et ouvrent d'autres perspectives pour l'innovation dans le domaine des produits alimentaires locale adaptés aux besoins spécifiques des individus souffrant de MMH et de MC. Les avancées réalisées permettent non seulement de répondre aux exigences nutritionnelles particulières de ces populations, mais aussi d'offrir des solutions alimentaires sûres, nutritives et efficaces. L'avenir de cette recherche réside dans la validation clinique et les tests sur les consommateurs, essentiels pour affiner et perfectionner continuellement ce produit, assurant ainsi son intégration optimale dans les régimes alimentaires thérapeutiques et préventifs.

Références bibliographiques

- « Diagnostic de la maladie cœliaque - Dr. Schär Institute ». <https://www.drshaer.com/fr/institute/a/diagnostic-maladie-coeliaque> (11 mai 2024).
- « Maladie cœliaque - Troubles gastro-intestinaux ». Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/syndromes-de-malabsorption/maladie-coeliaque> (10 mai 2024).
- « What is celiac disease? ». National Celiac Association. <https://nationalceliac.org/resources/what-is-celiac-disease-2/> (8 May 2024).
- Acosta, P. B., Montalto, M. B., & Sadler, L. A. (2000). « Special formulas for the management of inborn errors of metabolism ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 31(2), 187-193.
- Anne-Laure Weber, 2012. « La maladie cœliaque : physiopathologie et traitement. Guide de conseils pour le pharmacien d'officine ». Sciences pharmaceutiques. hal-01733878.
- Benatallah, (2009), « Couscous et pain sans gluten pour malades cœliaques : aptitude technologique de formules à base de riz et de légumes secs ». Thèse de Doctorat d'état en science. Spécialité : Sciences Alimentaires. INATAA. Université Mentouri-Constantine.
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). « Phenylketonuria ». *The Lancet*, 376(9750), 1417–1427.
- Bouasla et Zidounie, (2009). « Prévalence de la maladie cœliaque à Constantine (1996-2008) et diététique associée auprès des patients de l'ESH Sidi Mabrouk de Constantine ».
- Boudraa G., Bessahraoui M., Bouziane Nedjadi K., Niar S., Naceur M., Bouchetara A., Benmansour A. Et Touhami M, (2008). « Evolution de l'incidence de la maladie coeliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007) ». SFP 013 : 949.
- Bower S.L., Sharrett M.K. Et Plogsted S, (2007). « Celiac disease : a guide to living with gluten intolerance ». Edition Demos Medical Publishing, USA, 160 p.
- Brown, G. K., R. D. Scholem, H. B. Croll, J. E. Wraith, et J. J. McGill. 1989. « Sulfite Oxidase Deficiency: Clinical, Neuroradiologic, and Biochemical Features in Two New Patients ». *Neurology* 39(2 Pt 1): 252-57. doi:[10.1212/wnl.39.2.252](https://doi.org/10.1212/wnl.39.2.252).

- Brown, G.K. et al. (1989) « Sulfite oxidase deficiency: clinical, neuroradiologic, and biochemical features in two new patients ». *Neurology*, 39(2 Pt 1), pp. 252–257.
- Cadiot Guillaume, Galmiche Jean-Paul, Matuchansky Claude, Mignon Michel. 2005. « Gastroentérologie - Nouvelle édition ». <https://www.editions-ellipses.fr/accueil/7141-gastroenterologie-nouvelle-edition-9782729822545.html> (10 mai 2024).
- Cappelli, A., Cini, E., Guerrini, L., Masella, P., Angeloni, G., & Parenti, A. (2020). « Predictive models of the effects of some variables on the quality of gluten-free bread ». *LWT - Food Science and Technology*, 117, 108601.
- Cappelli, Alessio, Noemi Oliva, et Enrico Cini. 2020. « A Systematic Review of Gluten-Free Dough and Bread: Dough Rheology, Bread Characteristics, and Improvement Strategies ». *Applied Sciences* 10(18): 6559. doi:[10.3390/app10186559](https://doi.org/10.3390/app10186559).
- Caroline Dejean de La B[^]atie. 2015. « Acidémie propionique, troubles neurodéveloppementaux et psychopathologiques ».
- CNCDN - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal. « Dépistage Néonatal - Acidurie Glutarique de type 1 ». <https://depistage-neonatal.fr/acidurie-glutarique-de-type-1/> (4 juin 2024).
- Commissioner, Office of the. 2020. « FDA Approves a New Treatment for PKU, a Rare and Serious Genetic Disease ». FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pku-rare-and-serious-genetic-disease> (17 mai 2024).
- Cournarie, Audrey. 2011. « La phénylcétonurie, du dépistage aux nouvelles thérapeutiques ». Université de Limoges faculté de pharmacie.
- Dalla Piazza, Serge, et Bernard Dan. 2001. « 18. La phénylcétonurie ». In *Handicaps et déficiences de l'enfant, Questions de personne*, Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur, 281-94. <https://www.cairn.info/handicaps-et-deficiences-de-lenfant--9782804137397-p-281.htm> (17 mai 2024).
- Dancis, J, J Hutzler, M G Ampola, V E Shih, H H van Gelderen, L T Kirby, et N C Woody. 1983. « The prognosis of hyperlysinemia: an interim report. » *American Journal of Human Genetics* 35(3): 438-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685659/> (4 juin 2024).

- De Rouvray, C., Desport, J.-C., Boutet, A., Plouvier, L., Fayemendy, P., Labarthe, F., & Fort, M. (2011). « La leucinoase : définition, formes cliniques, diagnostic, prise en charge thérapeutique et diététique. *Nutrition Clinique et Métabolisme* ». 25(2), 80–85.
- Doudjo, A. (2015). « Determination of ash content in food products ». *Journal of Food Science*, 65(2), 112-118.
- Dworatzek, P. D., Arcudi, K., Gougeon, R., Husein, N., Sievenpiper, J. L., & Williams, S. L. (2013). « Nutrition Therapy ». *Canadian Journal of Diabetes*, 37, S45-S55
- Fasano, A., & Catassi, C. (2001). « Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum ». *Gastroenterology*, 120(3), 636-651.
- Gallagher, E., Gormley, T. R., & Arendt, E. K. (2004). « Recent advances in the formulation of gluten-free cereal-based products ». *Trends in Food Science & Technology*, 15(3-4), 143-152.
- Gallagher, Eimear, T. Gormley, et Elke Arendt. 2004. « Recent advances in the formulation of gluten-free cereal-based products ». *Trends in Food Science & Technology* 15. doi:[10.1016/j.tifs.2003.09.012](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2003.09.012).
- Giovannini, M., G. Biasucci, D. Luotti, L. Fiori, et E. Riva. 1995. « Nutrition in Children Affected by Inherited Metabolic Diseases ». *Annali dell’Istituto Superiore Di Sanita* 31(4): 489-502.
- Gokay, S., Kendirci, M., Ustkoyuncu, P. S., Kardas, F., Bayram, A. K., Per, H., & Poyrazoğlu, H. G. (2016). « Tyrosinemia type II: Novel mutations inTATin a boy with unusual presentation». *Pediatrics International*, 58(10), 1069–1072.
- Hill I.D., Fasano A., Schwartz R., De Bra C., Glock M. Et Homuathk, (2000). « The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the UnitedStates ». *J Pediatr*, 136: 86-90.
- Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, Blau, N. (2020). «The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria ». *The American Journal of Human Genetics*.
- Isaacson, R. (2006). « Protein extraction methods for sample preparation ». S. Johnson (Ed.), *Methods in Protein Research*: 123-135. Academic Press.

- Julio C. Bai (Chair, Argentine) et Carolina Ciacci (Co-chair, Italie). (2016). « World Gastroenterology Organisation (WGO) ». World Gastroenterology Organisation (WGO). <https://www.worldgastroenterology.org> (11 mai 2024).
- Kabra, M. (2002). « Dietary management of metabolic disorders ». Indian Journal of Pediatrics, 69(6), 441-446.
- Kraus, J. P., M. Janosík, V. Kozich, R. Mandell, V. Shih, M. P. Sperandio, G. Sebastio, et al. 1999. « Cystathionine Beta-Synthase Mutations in Homocystinuria ». Human Mutation, 13(5): 362-75. doi:[10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)13:5<362::AID-HUMU4>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:5<362::AID-HUMU4>3.0.CO;2-K).
- Labarthe, C., Goulet, O., & Nihoul-Fékété, C. (2010). « Nutritional management in inherited metabolic diseases ». Journal of Inherited Metabolic Disease, 33(6), 665-671.
- Larpent-Gourgaud, M., Sanglier. 1992. « Biotechnologies, Principes et méthodes».
- Lewis, G., Mathieu, D., & Phan-Tan-Luu, R. 1999. « Pharmaceutical Experimental Design ». Marcel Dekker, ed. New York, pp. 498.
- Lure Moyrand, 2015. « Dépistage et suivi au long terme, d'une cohorte de phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente en Normandie ». Sciences pharmaceutiques. dumas-01266117.
- M.S. Losowski. 2008. « A History of Coeliac Disease ». Digestive Diseases, 26(2): 112-20. doi:[10.1159/000116768](https://doi.org/10.1159/000116768).
- MacDonald, A., & Chakrapani, A. (2006). « Protein substitutes in metabolic disorders ». Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 9(6), 630-635.
- Marsh N.M. 1992. « Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity». Gastroenterology, 102: 330-354.
- Masson, Elsevier. « Maladie coeliaque de l'adulte ». EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/98711/maladie-coeliaque-de-l-adulte> (10 mai 2024).
- Masson, Elsevier. 2006. « Phénylcétonurie ». EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/102975/phenylcetonurie> (17 mai 2024).
- Matt Demczko,. 2021. « Phénylcétonurie (PCU) - Problèmes de santé infantiles ». Manuels MSD pour le grand public.

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-infantiles/troubles-métaboliques-héréditaires/phénylcétonurie-pcu> (15 mai 2024).

- Matuchansky C, Vahedi K, Morin M.C. Et Bouhnik Y, (1999). « Régime sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte ». *GastroenterolClinBiol*, 23 : 115-123.
- Nakamura, K., Matsumoto, S., Mitsubuchi, H., & Endo, F. (2015). « Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan ». *Pediatrics International*, 57(1), 37–40.
- Oberhuber, G. 2000. « Histopathology of celiac disease ». *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 54(7): 368-72. doi:[10.1016/S0753-3322\(01\)80003-2](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(01)80003-2).
- Pamela, A., Smith, J., & Johnson, L. (2003). « Extraction and purification of starch from corn ». *Journal of Food Science*, 55(3), 245-257.
- Peña-Quintana, L., Scherer, G., Curbelo-Estévez, M. L., Jiménez-Acosta, F., Hartmann, B., La Roche, F., ... Tugores, A. (2017). « Tyrosinemia type II: Mutation update, 11 novel mutations and description of 5 independent subjects with a novel founder mutation ». *Clinical Genetics*, 92(3), 306–317.
- Rayane, ELHADEUF. (2020). « Les pathologies liées à la consommation de gluten et la mode de régime sans gluten ».
- Russo, P. A., Mitchell, G. A., & Tanguay, R. M. (2001). « Tyrosinemia: A Review. *Pediatric and Developmental Pathology*», 4(3), 212–221.
- Sadki, Tarik Es, Stéphanie Badiou, Mathilde Boubal, Julien Baleine, Victor Sieso, Catherine Vallat, Jean-Paul Cristol, Christine Vianey-Saban, et Gilles Cambonie. (2016). « Acidémie méthylmalonique résistante à la vitamine B12 : à propos d'un cas ». *Annales de Biologie Clinique*, 74(4): 472-76. doi:[10.1684/abc.2016.1163](https://doi.org/10.1684/abc.2016.1163).
- Saudubray, J.-M., & Sedel, F. (2009). « Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte ». *Annales d'Endocrinologie*, 70(1), 14–24.
- Saudubray, J.-M., F. Sedel, et J. H. Walter. (2006). « Clinical Approach to Treatable Inborn Metabolic Diseases: An Introduction ». *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(2-3): 261-274. doi:[10.1007/s10545-006-0358-0](https://doi.org/10.1007/s10545-006-0358-0).
- Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., ... Van Calcar, S. C. (2014). « Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency ». *Genetics in Medicine*, 16(2), 121–131.

- Škaričić, A., Zekušić, M., Fumić, K., Rogić, D., Uroić, V., Petković Ramadža, D., ... Barić, I. (2019). « Diagnosis and the importance of early treatment of tyrosinemia type 1: A case report ». *Clinical Mass Spectrometry*.
- Summar, Marshall L., Stefan Koelker, Debra Freedenberg, Cynthia Le Mons, Johannes Haberle, Hye-Seung Lee, Brian Kirmse. (2013). « The Incidence of Urea Cycle Disorders ». *Molecular Genetics and Metabolism* 110(1-2): 179-80. doi:[10.1016/j.ymgme.2013.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.07.008).
- Theethira, Thimmaiah, Melinda Dennis, et Daniel Leffler. (2014). « Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet ». *Expert review of gastroenterology & hepatology* 8: 123-129. doi:[10.1586/17474124.2014.876360](https://doi.org/10.1586/17474124.2014.876360).
- Vahedi, K., Y. Bouhnik, et C. Matuchansky. (2001). « Maladie coeliaque de l'adulte. » *Gastroentérologie clinique et biologique* 25(5): 485-94. <https://www.lissa.fr/rep/articles/11521102> (10 mai 2024).
- Van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). « Phenylketonuria. *Nature Reviews Disease Primers* ». 7(1).
- Van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... MacDonald, A. (2017). « Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria ». *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743–756.
- Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... van Spronsen, F. J. (2017). « The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment ». *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1).
- Vockley, Jerry, et Regina Ensenaer. (2006). « Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity ». *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics* 142C(2): 95-103. doi:[10.1002/ajmg.c.30089](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30089).
- Walker et al ., 1990. « Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition ». *Archives of Disease in Childhood*. 65(8): 909-911. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1792502/> (10 mai 2024).
- Weber, Anne-Laure. (2018). « La maladie cœliaque: physiopathologie et traitement. “ Guide ” de conseils pour le pharmacien d’officine. » : 102-110.

- WHO. (2023). « Maladies non transmissibles ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (11 juin 2024).
- Wiedemann, Arnaud, Abderrahim Oussalah, Élise Jeannesson, Jean-Louis Guéant, et Feillet François. (2020). « La phénylcétonurie: De la diététique à la thérapie génique ». *médecine/sciences* 36(8-9): 725-34. doi:[10.1051/medsci/2020127](https://doi.org/10.1051/medsci/2020127).
- World Health Organization. (2023). « Diabetes and metabolic disorders in Algeria: A public health perspective».
- Zahid, M. A., et Yanyun, Z. (2013). « Extraction and purification of starch from potatoes». *Food Processing and Technology* (pp. 123-135). Food Science Publishers.
- Zubair Malik. 2023. « Maladie cœliaque - Troubles digestifs ». *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/malabsorption/maladie-coeliaque> (10 mai 2024).

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : CHERFA sirine.
KHELIFA CHELIHI norhane.

Enrichissement d'une farine hypo-protidique et sans gluten

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie moléculaire des microorganismes.

Résumé

Les maladies héréditaires du métabolisme et la maladie cœliaque sont des affections chroniques exigeant une gestion médicale attentive et une stricte conformité à des régimes alimentaires spécifiques pour minimiser les risques de complications. En Algérie, les produits hypo-protidiques et les produits sans gluten spéciaux pour la gestion diététique de ces conditions médicales sont rares et coûteux. De plus, ces produits sont souvent pauvres en nutriments essentiels pour la santé des patients. Ce travail vise à développer une farine hypo-protidique et sans gluten, enrichie naturellement en vitamines et en minéraux tout en respectant la spécificité de ces maladies afin de garantir une alimentation équilibrée et saine et améliorer la qualité de vie des patients. Un traitement statistique a été réalisé afin d'opter pour le choix des produits riches (vitamines et minéraux). Cette étude a conduit à la sélection de trois facteurs A, F et G pour leur effet significatif sur la qualité de la farine.

Mots clés : maladies héréditaires du métabolisme, maladie cœliaque, produit hypo-protidique, produit sans gluten, enrichissement, produits naturels.

Mots clés : maladies héréditaires du métabolisme, maladie cœliaque, produit hypo-protidique, produit sans gluten, enrichissement, produits naturels.

Laboratoires de recherche : Centre national de recherche en biotechnologie (CRBt) (Constantine)

Président du jury : Mr Rezgoun mohamed larbi (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Mme Zerman Feriel (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Mme Benkahoul Malika (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : Mme Meghnous Ouissem (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).