

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

BENABDI Nour el houda

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOCHIMIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

**Etude de quelques complications biochimiques
liées au développement de la maladie cœliaque**

DEVANT LE JURY

Président : Mr BENAKRICHE B. Professeur, Université de Mostaganem
Examineur : Mme RACHED W. Maître de Conférences A, Université de Mostaganem
Encadreur : Mme GRAR H. Maître de Conférences A, Université de Mostaganem

Thème réalisé au laboratoire d'analyses médicales privé « LE CADUCEE ».

Année Universitaire 2020/2021

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon encadreur, Mme Grar, qui a fait preuve d'une grande patience à mon égard, qui m'a beaucoup aidé de par ses conseils et ses orientations et qui a consacré de son temps pour m'aider à la finalisation de ce mémoire.

*Je remercie également les membres du jury Mr. **BENAKRICHE** et Mme. **RACHED** d'avoir accepté d'examiner et de juger ce modeste travail.*

Mes remerciements vont aussi à Mme Ghazali, qui m'a accueilli avec beaucoup d'égards et de bienveillance au sein de son laboratoire.

Enfin, je remercie tous ceux qui m'ont aidé, de près ou de loin, à l'accomplissement de ce travail.

Dédicace

Je dédie cette thèse à ...

A mes très chers parents à leurs sacrifices, à leurs amours, à leurs affections et à leur soutien au cours de mes études en leurs souhaitant une longue vie pleine de joie et de santé, Dieu vous protège.

A mes sœurs SAMIRA et RAHMA, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mes amis, BENKOULA Assiya, OUALID Amel et tous mes amis et membres du club CSB qui ont fait preuve d'un très grand soutien et encouragement à mon égard.

Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité, Je vous aime tous et je vous souhaite tout le bonheur et succès du monde.

Résumé

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune inflammatoire, survenant chez des individus génétiquement prédisposés. Elle est déclenchée par la consommation de gluten qui induit une inflammation intestinale chronique à l'origine de la malabsorption.

Objectif. Dosage de quelques paramètres biochimiques (CRP, TGO, TGP, TP) chez des personnes atteintes de maladie cœliaque.

Méthodes. Un total de 30 cas atteints de maladie cœliaque, hommes et femmes (F/H : 18/16), ont été dépistés dans différents laboratoires médicaux privés par échantillonnage au cours d'une période allant d'aout 2019 à mars 2021. L'âge variait entre 10 mois et 46 ans. Les patients avec un test négatif de tTG-IgA (anti-tissu transglutaminase IgA) ont été exclus, tandis que les patients ayant un test positif (valeur >15 ui/ml détectée par ELISA) ont été inclus. Le profil biochimique comprenant la protéine C réactive, glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate-transaminase(TGP), taux de prothrombine a été estimé au laboratoire d'analyses médicales « **Dr. GHEZALI** » en prélevant un échantillon de sang centrifugé.

Résultats. Tous les patients ont été divisés en quatre groupes selon la tranche d'âge. Les résultats obtenus sont identiques pour les deux groupes dont l'âge<10 ans et 20-30 ans ; (moyenne, $21 \pm 13,37$) 33,33%. Le bilan biochimique a montré que la teneur en protéine C réactive était significativement élevée ($p<0,001$) chez 20% des cas étudiés. De même, la glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO) et glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) présentaient une augmentation très significatives ($p<0,01$) chez 23,33% et 10% respectivement. Cependant, le taux de la prothrombine était significativement ($p<0,05$) élevée chez seulement 3,33%.

Conclusion. Cette étude montre que la maladie cœliaque pourrait induire une altération de quelques paramètres biochimiques (CRP, TGO, TGP, TP).

Mots clés : Auto-immunité, Maladie cœliaque, Paramètres biochimiques, Présentation clinique.

Summary

Celiac disease is an inflammatory autoimmune enteropathy, occurring in genetically predisposed individuals. It is triggered by the consumption of gluten which induces chronic intestinal inflammation which causes malabsorption.

Objective. Determination of some biochemical parameters (CRP, TGO, TGP, TP) in people with celiac disease.

Methods. A total of 30 cases with celiac disease, men and women (F / M: 18/16), were detected in different private medical laboratories by sampling during a period from August 2019 to March 2021. The age varied between 10 months and 46 years. Patients with a negative tTG-IgA (anti-tissue transglutaminase IgA) test were excluded, while patients with a positive test (value > 15 iu / ml detected by ELISA) were included. The biochemical profile comprising the reactive protein C, glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate-transaminase (TGP), prothrombin level was estimated at the medical analysis laboratory "Dr. GHEZALI" by taking a blood sample. centrifugal.

Results. All patients were divided into four groups according to age group. The results obtained are identical for the two groups whose age <10 years and 20-30 years; (mean, 21 ± 13.37) 33.33%. The biochemical assessment showed that the content of C reactive protein was significantly high ($p < 0.001$) in 20% of the cases studied. Likewise, glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO) and glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) showed a very significant increase ($p < 0.01$) in 23.33% and 10% respectively. However, the prothrombin level was significantly ($p < 0.05$) elevated in only 3.33%.

Conclusion. This study shows that celiac disease could induce an alteration of some biochemical parameters (CRP, TGO, TGP, TP).

Keywords: Autoimmunity, Biochemical parameters, Coeliac disease, Clinical presentation.

ملخص

مرض الاضطرابات الهضمية هو اعتلال معوي مناعي ذاتي التهابي ، يحدث في الأفراد المهيئين وراثياً. ينجم عن استهلاك الغلوتين الذي يسبب التهاب الأمعاء المزمن الذي يسبب سوء الامتصاص.

هدف. تحديد بعض المتغيرات البيوكيميائية (TP ، TGP ، TGO ، CRP) في الأشخاص المصابين بمرض الاضطرابات الهضمية.

أساليب. تم اكتشاف ما مجموعه 30 حالة مصابة بمرض الاضطرابات الهضمية ، رجال ونساء (F / M: 18/16) ، في مختبرات طبية خاصة مختلفة عن طريق أخذ العينات خلال الفترة من أغسطس 2019 إلى مارس 2021. وتراوح العمر بين 10 أشهر و 46 سنة . تم استبعاد المرضى الذين يعانون من اختبار tTG-IgA السلبي (مضاد ترانسجلوتاميناز IgA للأنسجة) ، بينما تم تضمين المرضى الذين لديهم اختبار إيجابي (قيمة < 15 وحدة دولية / مل تم اكتشافها بواسطة ELISA). تم تقدير الملف البيوكيميائي المشتمل على البروتين التفاعلي C ، الجلوتامات-أوكسالو أسيتات-ترانساميناز (TGO) ، الجلوتامات-البيروفات-ترانساميناز (TGP) ، مستوى البروثرومبين في مختبر التحليل الطبي "دكتور غيزالي" بأخذ عينة دم.

نتائج. تم تقسيم جميع المرضى إلى أربع مجموعات حسب الفئة العمرية. النتائج التي تم الحصول عليها متطابقة للفئتين اللتين تقل أعمارهم عن 10 سنوات و 20-30 سنة. (يعني ، 21 ± 13.37) 33.33%. أظهر التقييم البيوكيميائي أن محتوى البروتين التفاعلي C كان مرتفعاً معنوياً ($P < 0.001$) في 20% من الحالات المدروسة. وبالمثل ، أظهر الجلوتامات-أوكسالو أسيتات-ترانساميناز (TGO) و جلوتامات-بيروفات-ترانساميناز (TGP) زيادة كبيرة جداً ($p < 0.01$) في 23.33% و 10% على التوالي. ومع ذلك ، كان مستوى البروثرومبين مرتفعاً بشكل معنوي ($p < 0.05$) في 3.33% فقط.

استنتاج. تظهر هذه الدراسة أن مرض الاضطرابات الهضمية يمكن أن يؤدي إلى تغيير بعض المتغيرات البيوكيميائية (CRP ، TGO ، TGP ، TP).

الكلمات المفتاحية: المناعة الذاتية ، المعايير البيوكيميائية ، العرض السريري، مرض الاضطرابات الهضمية .

Liste des figures

Figure 1. Taux de séroprévalence de la maladie cœliaque dans le monde pour les pays déclarant des données.....	4
Figure 2 : Étapes de l'atrophie villositaire dans la maladie cœliaque illustrées	6
Figure 3 : Les facteurs menant à la maladie cœliaque (Blumer et Crowe, 2010a).	7
Figure 4 : Implication des Facteurs auto-immunes dans la lésion intestinale cœliaque (Ludvig et al., 2020).	9
Figure 5 : Mécanismes potentiels d'action des composants du microbiote intestinal dans la DC. Représentation schématique de la pathogenèse de la DC et du rôle potentiel de la dysbiose intestinale.	13
Figure 6 : Classification des protéines de gluten. HMW, poids moléculaire élevé ; LMW, faible poids moléculaire ; MMW, poids moléculaire moyen (Howdle, 2006).	14
Figure 7 : Structure générale de gluten (Schuppan et Gisbert-Schuppan, 2019b).....	15
Figure 8 : Schéma des sous-unités de la gliadine (Feng et al., 2020).	16
Figure 9 : Schéma des sous-unités de la gluténine (Feng et al., 2020).	17
Figure 10 : Laboratoire Dr. GHEZALI.	18
Figure 11 : Matériel utilisé pour la réalisation des différents dosages.....	21
Figure 12 : Représentation de la répartition des cas selon le sexe.	25
Figure 13 : Représentation du taux de la protéine C réactive.	26
Figure 14 : Représentation du taux de glutamate-oxaloacetate-transaminase.	27
Figure 15 : Représentation du taux du glutamate-pyruvate-transaminase (TGP).....	28
Figure 16 : Représentation du taux de prothrombine (TP)	29

Liste des tableaux

Tableau 1 : Signes et symptômes de la maladie cœliaque(Larretxi et al., 2017).....	5
Tableau 2 : Caractéristiques des patients étudiés.....	19
Tableau 3 : Méthode semi quantitative de la CRP.....	22
Tableau 4 : Valeurs normales des transaminases.....	23
Tableau 5 : Répartition des cas étudiés selon le sexe.	25
Tableau 6 : Répartition des cas selon l'âge.....	25
Tableau 7 : Répartition des cas selon la protéine C réactive.....	26
Tableau 8 : Répartition des cas selon le glutamate-oxaloacetate-transaminase.....	27
Tableau 9 : Répartition des cas selon le glutamate-pyruvate-transaminase (TGP).	28
Tableau 10 : Répartition des cas selon taux de prothrombine (TP).	29

Liste des abréviations

ALAT : alanine aminotransférase.

ASAT : aspartate aminotransférase.

CD : maladie cœliaque.

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

CRP : C-réactive protéine.

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

EmA: anti-endomysium.

HAI : l'hépatite auto-immune.

HLA : Human Leucocyte antigène.

HMW-GS : sous-unités de gluténine de haut poids moléculaire.

IEL : intra-épithélial lymphocytes.

IgA : immunoglobuline de type A.

IgG : immunoglobuline de type G.

LMW-GS : sous-unités de gluténine de bas poids moléculaire.

MIC: MHC class I- related.

NK : Natural killer.

SDS-PAGE : électrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du dodécysulfate de sodium.

SGNC : sensibilité au gluten non cœliaque.

TG2 : Transglutaminase 2.

TGO : glutamate-oxaloacétate-transaminase.

TGP : glutamate-pyruvate-transaminase.

TP : taux de prothrombine.

WA : wheat allergy.

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I : Maladie cœliaque

1	Maladie cœliaque.....	3
1.1	Définition.....	3
1.2	Les types de la maladie cœliaque.....	3
1.3	L'épidémiologie de la maladie :.....	4
1.4	Présentation clinique :.....	5
1.5	Diagnostic de la maladie.....	6
1.6	Etiologie.....	7
1.7	Physiopathologie.....	8
1.7.1	Facteurs génétiques.....	8
1.7.2	Facteurs auto-immuns.....	8
1.7.2.1	Auto-anticorps.....	8
1.7.2.2	Lymphocytes intraépithéliaux auto réactifs.....	8
1.7.3	Augmentation de l'absorption de gluten par l'intestin grêle(altération de l'intestin grêle).....	9
1.7.4	Facteurs environnementaux.....	9
1.7.4.1	Gluten.....	9
1.7.4.2	Âge.....	10
1.8	Maladie cœliaque et intolérance au gluten.....	10
1.9	Relation entre la maladie cœliaque et autres maladies.....	11
1.10	Maladie cœliaque et probiotiques.....	12
1.11	Maladie cœliaque et prébiotiques.....	13

Chapitre II : Gluten

1	Le gluten.....	14
1.1	Définition.....	14
1.2	Structure.....	14
1.3	Solubilité et extractibilité du gluten.....	15
1.4	Gliadine.....	16

1.5	Gluténine	17
-----	-----------------	----

Chapitre III : patients et méthodes

1	Patients et méthodes	18
1.1	Objectif.....	18
1.2	Lieu de l'étude.....	18
1.3	Population.....	18
1.4	Dosage des paramètres biologiques	19
1.4.1	Dosage des immunoglobulines IgA	19
1.4.2	Dosage de la protéine C réactive (CRP)	22
1.4.3	Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT).....	22
1.4.4	Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)	22
1.4.5	Taux de Prothrombine (TP)	23
2	Analyse statistique	23
3	Results	24
3.1	Sexe de la population étudiée	24
3.2	Tranches d'âge	24
3.3	Paramètres biochimiques.....	24
3.3.1	La protéine C réactive (CRP).....	24
3.3.2	Glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO).....	24
3.3.3	Glutamate-pyruvate-transaminase (TGP)	24
3.3.4	Taux de prothrombine (TP).....	24
4	Discussion.....	30
	Conclusion	32
	Références bibliographiques	

Introduction générale

Introduction

Les protéines de stockage des graines constituent environ 8 à 15 % du poids total de la farine et peuvent être classées en albumines, globulines, gliadines et gluténine sur la base de leur solubilité. Parmi ces fractions, les gliadines et les gluténine constituent les protéines du gluten et sont stockées avec l'amidon dans l'endosperme de la graine. Les gliadines et les gluténine sont impliquées dans la construction du polymère du gluten et dans la détermination des propriétés panifiables du blé. **(Schofield.,1994)**

Mais, le gluten présent dans le blé est le principal facteur responsable de certains troubles et allergies chez certaines personnes. Une grande variété de personnes sont incapables de tolérer la consommation de blé en raison d'une réponse immunitaire nocive aux protéines de gluten présentes dans le blé. Par conséquent, malgré une si grande consommation de blé dans le monde, il y a des cas signalés qui montrent une intolérance à son égard. **(Cabanillas.,2019)** Le trouble lié au blé la plus courante associé à l'ingestion de gluten est la maladie cœliaque (MC), qui entraînent une altération de la qualité de vie et une morbidité importante chez les individus. **(Stamnaes.,2015)**

La maladie cœliaque est l'une des maladies gastro-intestinales les plus fréquentes dans les pays européens avec une prévalence 5% ou plus **(Fassano et Catassi, 2001)**. Cette prévalence reste aussi élevée en Afrique du nord avec 1,4% **(Denery-Papini et al., 2001)**. En Algérie, nous ne possédons pas encore de données actuelles précises sur l'ampleur de la maladie. Il existe très peu de travaux relatifs à la maladie cœliaque. Les seules données à notre disposition sont celles de Benatallah, **(2009)** dans l'est algérien. En 2003, la prévalence de la maladie cœliaque a été estimée à 1,4% à Guelma, 1,7% à Mila et 0,88% à Khanchela. De son côté, l'intolérance au lactose est un phénomène physiologique observé chez 70 à 75 % de la population mondiale **(Dainese-Plichonet al., 2014)**. Chez les américains de race blanche est de 6-12%, mais peut atteindre 60-90% chez les groupes ethniques tel que les grecs, les arabes, les noirs américains, les japonais et d'autres asiatiques **(Taylor, 2017)**.

Au cours du temps, il existe une progression de la maladie latente vers la forme silencieuse, puis la maladie active, et finalement une régression vers la forme latente sous régime sans gluten strict. La maladie cœliaque peut, à long terme, engendrer de graves complications. Le diagnostic et la mise en place d'un régime d'exclusion au gluten sont primordiaux. Cependant, l'adhésion au régime sans gluten reste très contraignante. Compte tenu de ces problèmes, les patients non satisfaits, atteints de la maladie cœliaque, ressentent un besoin de thérapies alternatives. De nouvelles options

De traitement pour la maladie cœliaque sont donc en cours de développement. Le pharmacien d'officine, quant à lui, conseille et reste à l'écoute de ces patients et exerce ainsi tout son rôle de veille en termes de santé publique.

Des changements biochimiques et manifestations cliniques spécifiques peuvent être observés avec des voies immunogènes particulières impliquées dans le développement de cette maladie.

Ce manuscrit fournit un aperçu détaillé de la pathogenèse et des mécanismes des troubles de la MC. En effet on vise dans cette étude à identifier la relation entre cette maladie et le changement des paramètres biochimiques chez des personnes y souffrant.

Cette recherche va donc s'articuler en deux parties :

La première partie s'appuie sur une partie bibliographique concernant des généralités sur la maladie cœliaque et le régime sans gluten, et les pathologies liées à cette maladie.

La deuxième partie fera la lumière sur la méthodologie utilisée dans notre étude, et les résultats avec une discussion de ces résultats suivie par une conclusion générale.

Rappels bibliographiques

Chapitre I

Maladie

cœliaque

I. Maladie cœliaque

1. Définition

La maladie cœliaque (CD) est une maladie inflammatoire à médiation immunitaire de l'intestin grêle supérieur chez les individus génétiquement sensibles déclenchée par l'ingestion de protéines de stockage (gluten) du blé, du seigle, de l'orge et éventuellement de l'avoine (Catassi et Lionetti, 2017). La CD ou l'entéropathie sensible au gluten est une maladie chronique complexe qui affecte environ 1% à 2% suite à la consommation des protéines des céréales (Castellanos-Rubio et Bilbao, 2018). Cette maladie auto-immune qui se caractérise par une réponse aberrante au gluten alimentaire chez les personnes génétiquement sensibles qui entraîne de petites lésions intestinales et peut être associée à diverses conséquences systémiques (Mullin et Rampertab, 2014).

On sait depuis longtemps que les molécules DQ2 et DQ8 de l'antigène leucocytaire humain (HLA) sont nécessaires, mais pas suffisantes, pour le développement de la maladie, et donc d'autres gènes de susceptibilité et événements génétiques doivent participer à la pathogenèse de la CD (García-Santisteban et al., 2021 ; Troncone et Auricchio, 2021).

2. Les types de la maladie cœliaque

Les formes non classiques de la maladie cœliaque sont la forme atypique, la forme silencieuse et la forme latente. On sait maintenant que la majorité des personnes atteintes de la maladie cœliaque n'ont pas la variété classique ; ils ont plutôt l'un de ces autres types (Blumer et Crowe, 2010c).

Les patients atteints de la maladie cœliaque peuvent présenter quatre groupes de symptômes possibles :

- 1- **Typique** : caractérisée principalement par des signes et symptômes gastro-intestinaux
- 2- **Atypique ou extra-intestinale** : les symptômes gastro-intestinaux sont minimes ou absents. Diverses manifestations extra-intestinales sont présentes
- 3- **Silencieuse** : la petite muqueuse intestinale est endommagée et l'auto-immunité de la maladie cœliaque peut être détectée par sérologie, mais il n'y a aucun symptôme. Certains groupes de patients présentent un risque accru de souffrir de la maladie cœliaque, principalement de forme silencieuse.
- 4- **Latente** : la morphologie de la muqueuse est normale. Ces personnes ont une compatibilité génétique avec la maladie cœliaque et peuvent également présenter une sérologie auto-immune positive et peuvent être entièrement asymptomatiques ou

présenter divers degrés de signes et de symptômes. Une maladie cœliaque à part entière peut survenir plus tard (Gobbi *et al.*, 2019 ; Setty *et al.*, 2008).

3. L'épidémiologie de la maladie :

La maladie cœliaque est un problème de santé publique majeur dans le monde. Bien qu'au départ, elle ait été signalée dans des pays à population majoritairement caucasienne, elle a maintenant été signalée dans d'autres parties du monde. La prévalence mondiale exacte de la maladie cœliaque n'est pas connue (Singh *et al.*, 2018).

La maladie cœliaque toucherait au moins 0,30 % de la population (200 000 sujets dont seuls 50 000 seraient diagnostiqués) et est en constante progression. Dans sa forme symptomatique, elle touche préférentiellement le nourrisson ou l'enfant mais 20 % des diagnostics sont portés après 60 ans (Schlienger, 2020).

Séroprévalence de la DC était la plus élevée en Asie (1,8%) et la plus faible en Afrique (1,1%). En Afrique, la prévalence démographique de l'haplo type HLA-DQ2 et la consommation de blé sont significativement plus faibles en Afrique subsaharienne qu'en Afrique du Nord (Lionetti et Catassi, 2014) (Figure 1).

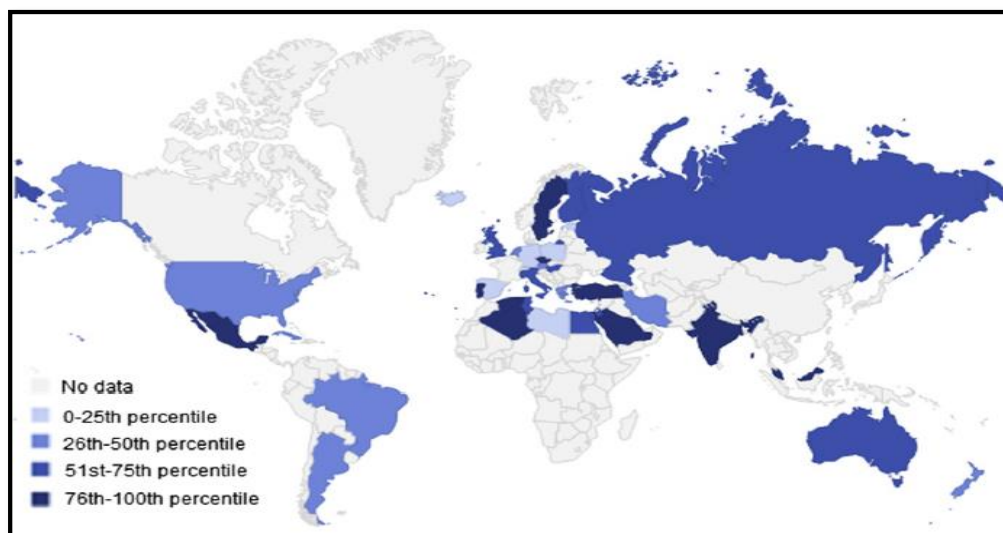


Figure 1. Taux de séroprévalence de la maladie cœliaque dans le monde pour les pays déclarant des données. Les valeurs de prévalence ont été stratifiées en 4 groupes de percentiles représentant le 0 au 25e percentile (gris clair) au 76e au 100e percentile (noir foncé). Les percentiles les plus bas et les plus élevés comprennent les pays dont la prévalence nationale combinée varie respectivement de 0,2% à 0,8% et de 2,1% à 8,5% (Singh et al., 2018).

4. Présentation clinique :

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire grave de l'intestin. L'intestin grêle des personnes atteintes réagit par une inflammation permanente et prononcée au gluten alimentaire. Cela conduit souvent l'intestin à perdre sa capacité à résorber les nutriments, ce qui entraîne de graves carences nutritionnelles et des symptômes (Schuppan et Gisbert-Schuppan, 2019a) (Tableau I).

Tableau I. Signes et symptômes de la maladie cœliaque (Larretxi et al., 2017).

Symptômes gastro-intestinaux		Symptômes extra-intestinaux	
Enfance	L'âge adulte	Enfance	L'âge adulte
- Manque d'appétit	- Syndrome du côlon irritable	- Kératose folliculaire	- Anémie
- Diarrhée chronique	- Constipation	- Irritabilité / apathie	- Ménopause précoce
- Constipation	- Douleurs abdominales récurrentes	- Irrégularités menstruelles / retard de la ménarche	- Ostéoporose/ arthrite
- Douleurs abdominales récurrentes	- Dyspepsie	- Croissance retardée	- Paresthésie
- Vomissement	- Diarrhée chronique	- Introversion / tristesse	- Ataxie / épilepsie / neuropathie périphérique
- Distension abdominale	- Diarrhée mal absorptive	- Retard de croissance	- Irritabilité / apathie
		- Ostéopénie	- Dermate herpétiforme
		- Hypoplasie de l'émail	- Boutons de fièvre
		- Dermate herpétiforme	- Maux de tête
		- Boutons de fièvre	- Malnutrition / anémie
		- Maux de tête	
		- Malnutrition / anémie	

		- Hypotrophie musculaire	- Boutons de fièvre / œdème périphérique
--	--	--------------------------	--

5. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose toujours sur la mise en évidence de modifications de l'histologie de la petite muqueuse intestinale. La lésion cœliaque classique se produit dans l'intestin grêle proximal, avec des changements histologiques d'atrophie villositaire, d'hyperplasie de la crypte et une augmentation de la lymphocytose intraépithéliale (Setty et al., 2008).

Les changements histologiques de la maladie cœliaque sont classés comme suit (Figure 2) :

- Type 0 ou stade « pré-infiltrant » (normal) ;
- Lésion de type 1 ou « infiltrant » (augmentation des lymphocytes intraépithéliaux) ;
- Lésion de type 2 ou « hyperplasique » (type 1 + cryptes hyperplasiques) ;
- lésion de type 3 ou « destructrice » (type 2 + atrophie villositaire de degrés non progressifs plus sévères, dénommée 3a, 3b et 3c (Setty et al., 2008)

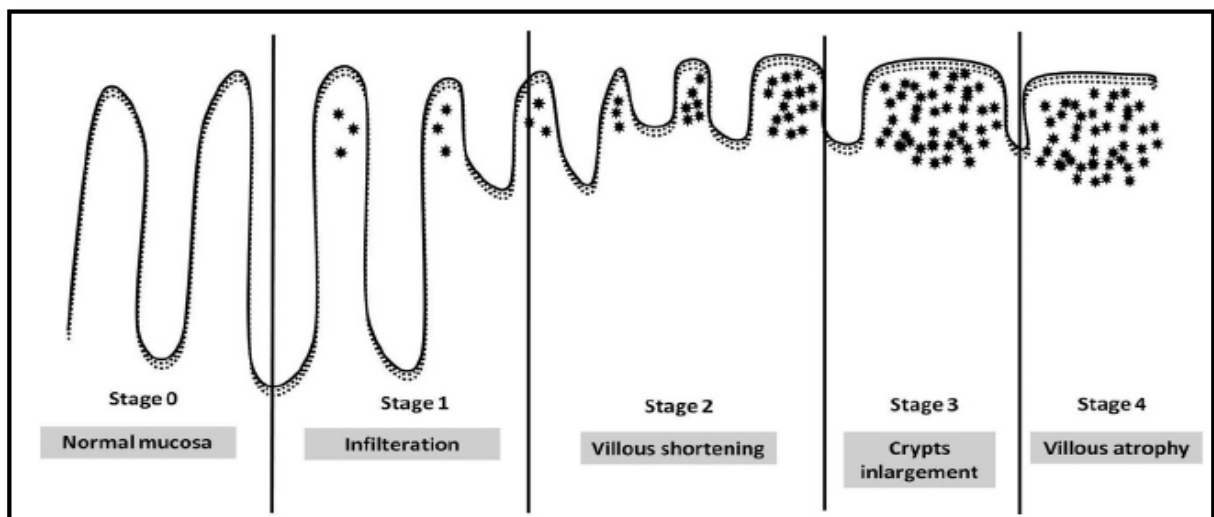


Figure 2. Étapes de l'atrophie villositaire dans la maladie cœliaque illustrées ; comme décrit dans la classification des marais. Le stade zéro représente la muqueuse normale, le stade 1 indique l'augmentation de l'lymphocytes intraépithéliaux (représentée par des étoiles), le stade 2 représente la prolifération des cryptes qui conduit à un raccourcissement vilieux suivi des stades 3 et 4 qui représente une atrophie villositaire complète (Chhuneja et Arora, 2020).

Les approches diagnostiques ont changé au cours des dernières décennies, en raison d'une meilleure compréhension du pathomécanisme de la DC et de la disponibilité de tests sérologiques plus sensibles et spécifiques. En résumé, le schéma de diagnostic comprend les éléments suivants :

- ✓ Histoire clinique et symptomatologie ;
- ✓ Tests sérologiques ;
- ✓ Résultats histologiques dans les petites biopsies intestinales ;
- ✓ réponse clinique et sérologique (éventuellement histologique) à un régime sans gluten (Koehler et al., 2014a).

6. Etiologie

La maladie cœliaque est une maladie à vie qui implique à la fois les branches innée et adaptative du système immunitaire. L'étiologie de la maladie cœliaque implique des facteurs génétiques et environnementaux, et sa pathogenèse implique des interactions complexes entre ceux-ci et le système immunitaire (**Figure 3**). La maladie cœliaque implique une réponse immunitaire inflammatoire et pathogène massive vis à vis certaines parties des protéines du gluten ainsi que des tissus intestinaux. Il n'est pas clair si cela est le résultat d'une perte de tolérance ou d'une conséquence de l'échec de l'établissement de la tolérance au gluten (**Stein et Katz, 2017**).

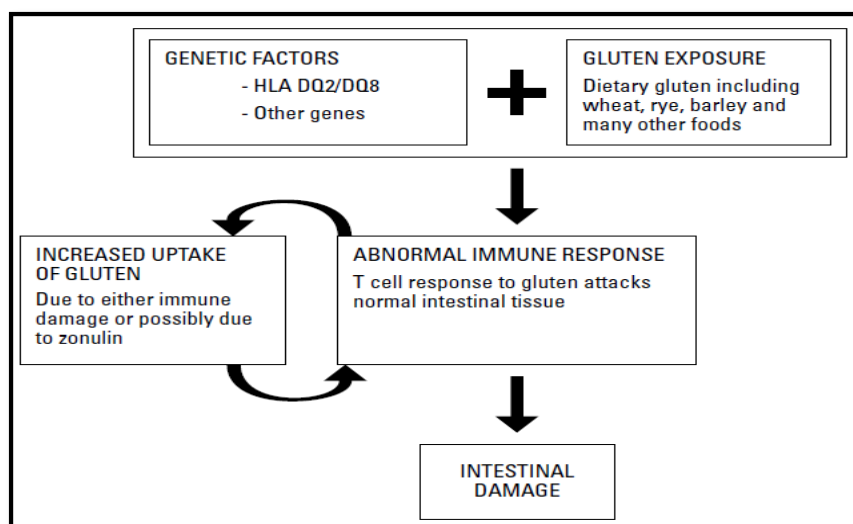


Figure 3. Les facteurs menant à la maladie cœliaque (**Blumer et Crowe, 2010a**).

Et HLA-DQ2.2) et HLA-DQ8, impliqués dans la présentation de l'antigène et l'activation de lymphocytes T. Ces facteurs génétiques sont nécessaires au développement de la maladie, mais

pas suffisants, car ils sont également présents dans environ 35% de la population générale et seul un petit pourcentage (3 à 5%) développe la maladie (**Laparra et al., 2014**).

7. Physiopathologie

7.1 Facteurs génétiques

L'étiologie et la pathogenèse de la maladie sont fortement associées aux gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA), codant pour les hétérodimères HLA-DQ2 (HLA-DQ2.5

HLA, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), codé par des gènes sur le chromosome 6 humain, est un facteur génétique nécessaire à la maladie cœliaque. HLA-DQ, résidant sur 6p21.3 (le petit bras du chromosome 6), code des molécules du CMH de classe II, et les protéines HLA-DQ sont des hétérodimères α/β situés à la surface des cellules présentatrices d'antigène et codés par HLA-DQA1 et les gènes HLA-DQB1, respectivement. Les molécules HLA de classe II présentent des peptides aux cellules CD4 + Th (**Stein et Katz, 2017**).

7.2. Facteurs auto-immuns

7.2.1. Auto-anticorps

Les patients atteints de la maladie cœliaque non traités (suivant un régime alimentaire régulier) ont généralement des niveaux accrus d'anticorps contre le gluten, d'autres antigènes alimentaires et des auto-antigènes. Initialement, les auto-anticorps dans la maladie cœliaque ont été détectés sous forme d'anticorps anti-réticuline par coloration de divers tissus de rat. Plus tard, des anticorps anti-endomysium IgA, détectés par coloration de l'œsophage de singe ou du cordon ombilical humain, ont été décrits. L'enzyme TG2 a été identifiée comme l'antigène cible des anticorps anti-réticuline et de l'EMA, bien que des anticorps dirigés contre la calréticuline et l'actine soient également présents dans le sérum de certains patients (**Ludvig et al., 2020**).

7.2.2. Lymphocytes intraépithéliaux auto réactifs

La maladie cœliaque non traitée est caractérisée par une densité accrue de cellules proliférantes TCR $\alpha\beta$ + CD8 + CD4- et TCR $\gamma\delta$ + CD8 + CD4- dans l'épithélium (**Figure 4**).

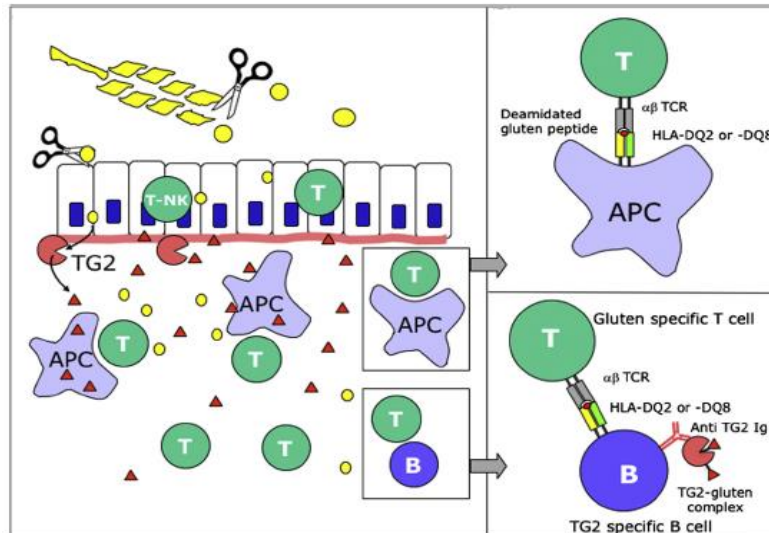


Figure 4. Implication des Facteurs auto-immunes dans la lésion intestinale cœliaque (**Ludvig et al., 2020**).

Contrairement aux $\text{TCR}\alpha\beta + \text{CD8} + \text{IEL}$ qui reviennent à la normale lorsque le gluten est retiré de l'alimentation, les $\text{IEL} + \text{TCR}\gamma\delta$ restent à un niveau élevé. Cela peut suggérer que ces deux types de cellules T jouent des rôles différents dans la pathogenèse. De nombreuses IEL co-expriment les récepteurs innés (cellules NK) reconnaissant les molécules HLA non classiques, telles que les molécules MIC et HLA-E. Dans la maladie cœliaque, il y a une diminution des IEL exprimant le récepteur inhibiteur CD94-NKG2A (**Ludvig et al., 2020**).

7.3. Augmentation de l'absorption de gluten par l'intestin grêle (altération de l'intestin grêle)

L'altération de l'intestin grêle résulte de la réponse immunitaire anormale au gluten et est la caractéristique sous-jacente de la maladie cœliaque (**Blumer et Crowe, 2010a**).

7.4 Facteurs environnementaux

7.4.1. Gluten

Le gluten contient une grande quantité d'acide aminé prolamine et glutamine, ce qui le rend très résistant aux enzymes intestinales grâce auxquelles se forment de gros peptides. Ces peptides plus gros initient la reconnaissance du système immunitaire intestinal et le développement ultérieur de la CD. Auparavant, l' α -gliadine était considérée comme le principal agent causal du développement de cette maladie, mais d'autres études ont prouvé la présence de séquences toxiques dans d'autres parties du gluten qui contribuent au développement de cette maladie (**Tye-Din et al., 2010**). De nombreux peptides riches en prolamine et en glutamine qui

ont été trouvés dans les LMW, les gluténine HMW, les γ et ω -gliadines ont joué un rôle dans le développement de cette maladie (**Dewar et al., 2006**).

Les formes nocives de gluten se retrouvent dans ces céréales et produits dérivés des céréales : Orge, Couscous, Durham, Einkorn, Emmer, Farro, Graham, Kamut, Malt, Matzo, Avoine (sauf sans gluten), Orzo, Seigle, Seitan, Semoule, Épeautre, Orge germée, Blé germé, Sauce Teriyaki (sauf sans blé), Triticale, Udon, Blé (**Bower et al., 2014**).

7.4.2- Âge

La maladie cœliaque apparaît moins souvent chez les enfants et plus souvent chez les adultes. L'âge moyen auquel les gens reçoivent maintenant un diagnostic de maladie cœliaque est de plus de 40 ans, et certaines personnes ne développent des problèmes menant au diagnostic qu'à 80 ans (**Blumer et Crowe, 2010a**).

Les facteurs supplémentaires qui ont été étudiés dans le contexte de la maladie cœliaque comprennent l'allaitement, les infections et le microbiote intestinal. Certaines études ont rapporté que les infections précoces dans la vie augmentent le risque de maladie cœliaque, tandis que d'autres ont montré que les infections déclarées par les parents au moment de l'introduction du gluten dans l'alimentation ne sont pas un facteur de risque majeur. Les infections fréquentes à rota virus pendant la petite enfance étaient également associées au risque de maladie cœliaque (**Stein et Katz, 2017**).

La preuve de l'implication du rotavirus dans la pathogenèse a été fournie par une étude prospective multinationale (l'étude TEDDY), qui a montré que la vaccination contre le rotavirus réduisait le risque de maladie cœliaque chez les enfants vaccinés contre le rotavirus et introduits au gluten avant l'âge de 6 mois (**Ludviget., 2020**).

8. Maladie cœliaque et intolérance au gluten

L'ingestion de gluten peut déclencher un éventail de troubles ; ceux-ci sont désignés par le terme plus large « troubles liés au gluten ». Ils sont divisés en : troubles avec pathogenèse auto-immune, y compris la maladie cœliaque (DC) ; les troubles caractérisés par des mécanismes allergiques, qui comprennent l'allergie au blé (WA) ; et la sensibilité controversée au gluten non cœliaque (SGNC) (**Tableau II**), dont les causes ne sont ni auto-immunes ni allergiques par nature (**Sapone et al., 2012**)

La SGNC est une affection récemment décrite comme un ensemble de symptômes indésirables digestifs et extra-intestinaux liés à la consommation de gluten ou d'aliments contenant du blé chez des personnes ne présentant pas de DC ni d'allergie au blé. La SGNC est

un processus non auto-immun et non allergique dont la physiopathologie n'est pas parfaitement élucidée (**Nisihara et al., 2019**).

L'intolérance au gluten est plus fréquente que la maladie cœliaque. Certaines recherches suggèrent que les sensibilités ou l'intolérance au gluten sont six fois plus fréquentes que la maladie cœliaque. L'intolérance au gluten concerne plusieurs conditions dans lesquelles le gluten a un effet négatif sur la santé. Elle peut être définie comme une détresse gastro-intestinale qui n'entraîne pas de réaction allergique ou de réponse auto-immune conduisant à l'atrophie des villosités ou à une réaction allergique.

Les causes de l'intolérance au gluten comprennent :

- ✓ Absence d'enzyme (protéase ou endopeptidase) nécessaire à la digestion complète du gluten,
- ✓ Syndrome du côlon irritable,
- ✓ Stress récurrent ou facteurs psychologiques (**Casper et Atwell, 2014**).

9. Relation entre la maladie cœliaque et autres maladies

Le risque d'association avec d'autres maladies auto-immunes a été rapporté plus fréquemment chez les patients atteints de DC que chez les témoins (14% vs 2,8%). La prévalence de la DC chez les patients atteints de diabète sucré de type I a été estimée entre 2 et 5% chez les adultes et entre 3 et 8% chez les enfants. Outre l'élévation asymptomatique des taux de transaminases hépatiques, la DC peut être associée à d'autres troubles hépatiques chroniques tels qu'hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive et maladie crypto génique du foie. La prévalence de la DC est également augmentée chez les patients atteints du syndrome de Down (3 à 12%) et en cas de syndrome de Turner (2 à 10%) (**Vandan et al., 2014**).

Par contre, Il existe plusieurs groupes de patients qui présentent un risque considérablement accru d'avoir la maladie cœliaque : ceux qui ont une autre maladie auto-immune, ceux qui présentent certains syndromes et les proches des patients diagnostiqués par biopsie (**Pietzak, 2013**).

La comorbidité de la maladie cœliaque et du diabète est associée à de nombreuses complications chez les enfants, et si elle n'est pas diagnostiquée à temps chez les enfants diabétiques, elle entraîne des complications, notamment des troubles gastro-intestinaux, et surtout des troubles de la croissance (**Jalilian et Jalali, 2021**). Le diabète de type 1 est l'association de maladie auto-immune la plus courante, survenant chez 3,5 à 5 % des cœliaques

et précède généralement le développement de la DC. La thyroïdite provoquant une hypothyroïdie est dix fois plus fréquente dans la DC que dans la population générale.

Chez les adultes, le sevrage du gluten chez les adultes peut normaliser les tests thyroïdiens chez les personnes atteintes d'hypothyroïdie infra clinique. Un spectre de pathologies hépatiques a été associé à la DC, y compris la transaminite isolée, la cholangite sclérosante et l'hépatite auto-immune (HAI) et ses complications (c'est-à-dire la cirrhose) **(Mullin et Rampertab, 2014)**.

La maladie cœliaque et les maladies inflammatoires de l'intestin peuvent être associées à des troubles neurologiques, y compris l'épilepsie, qui peuvent également empêcher l'apparition de la manifestation gastro-intestinale de la maladie. On pourrait supposer que la base pathogène la plus probable de ces comorbidités peut être attribuée aux processus inflammatoires et auto-immuns. Il est également reconnu qu'une affection intestinale inflammatoire peut affecter les fonctions physiologiques, comportementales et cognitives du cerveau (axe intestin-cerveau) **(Gobbi et al., 2019)**.

10. Maladie cœliaque et probiotiques

Les Firmicutes sont les bactéries les plus abondantes chez les DC des adultes, tandis que les Protéobactéries sont présentes principalement chez les DC des enfants. D'autres phylums partagés entre les DC des adultes et des enfants appartiennent aux Bacteroidetes et Actinobacteria. En ce qui concerne les genres bactériens, les DC des adultes hébergent un plus grand nombre de *Mycobacterium spp.* Et *Methylobacterium spp.* Alors que *Neisseria spp.* Et *Haemophilus spp.* sont plus abondants chez les DC des enfants **(Krishnareddy et Green, 2017)** **(Figure 5)**.

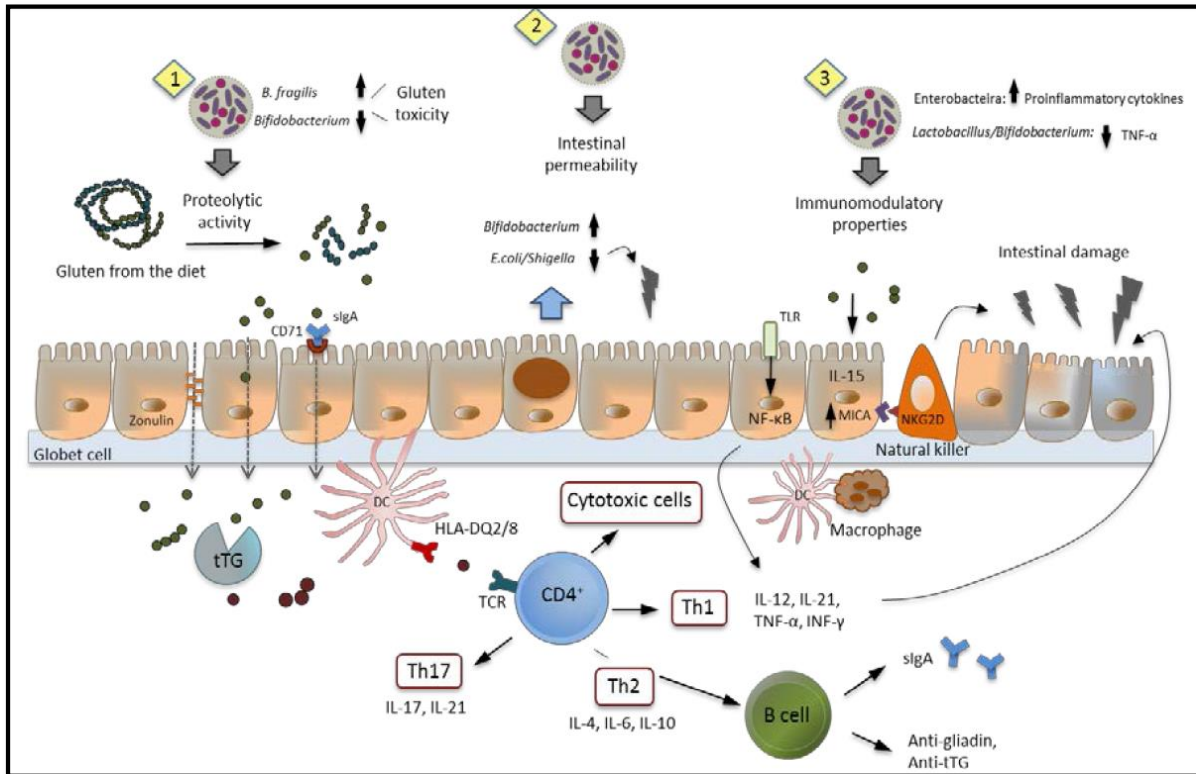


Figure 5. Mécanismes potentiels d'action des composants du microbiote intestinal dans la DC. Représentation schématique de la pathogénèse de la DC et du rôle potentiel de la dysbiose intestinale.

11. 1. Maladie cœliaque et prébiotiques

Les prébiotiques alimentaires sont généralement des composés de fibres non digestibles qui stimulent la croissance de bactéries avantageuses, bien qu'ils ne ciblent pas un groupe bactérien spécifique (**Capriles et Areas, 2013**).

Il existe des preuves préliminaires de l'efficacité des prébiotiques dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, de l'absorption du calcium (**Hedin, 2007**). Certaines preuves préliminaires suggèrent que l'ajout de fructanes de type prébiotique inuline à des pains sans gluten pourrait être bénéfique pour les patients atteints de DC (**Capriles et Areas, 2013**).

Chapitre II

Gluten

1. Le gluten

1.1 Définition

Le gluten (du latin pour «colle») est le nom donné à la principale protéine de stockage du grain de blé qui est abondamment consommée (10 à 20 g par personne/jour) dans le cadre de l'apport alimentaire normal dans le régime occidental (**Bascuñán et al., 2017**)

Selon le Codex Alimentarius, le gluten est défini comme "une fraction protéique du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ou de leurs variétés croisées et de leurs dérivés, à laquelle certaines personnes sont intolérantes et qui est insoluble dans l'eau et 0,5 mol / l de NaCl" (**Codex, 2008**).

Le gluten est une protéine structurale complexe du blé, composée de gluténine et de gliadines (**Figure 6**). Le premier est soluble dans les acides dilués, tandis que le second est une protéine soluble dans l'alcool(**Ul Haq, 2020**).

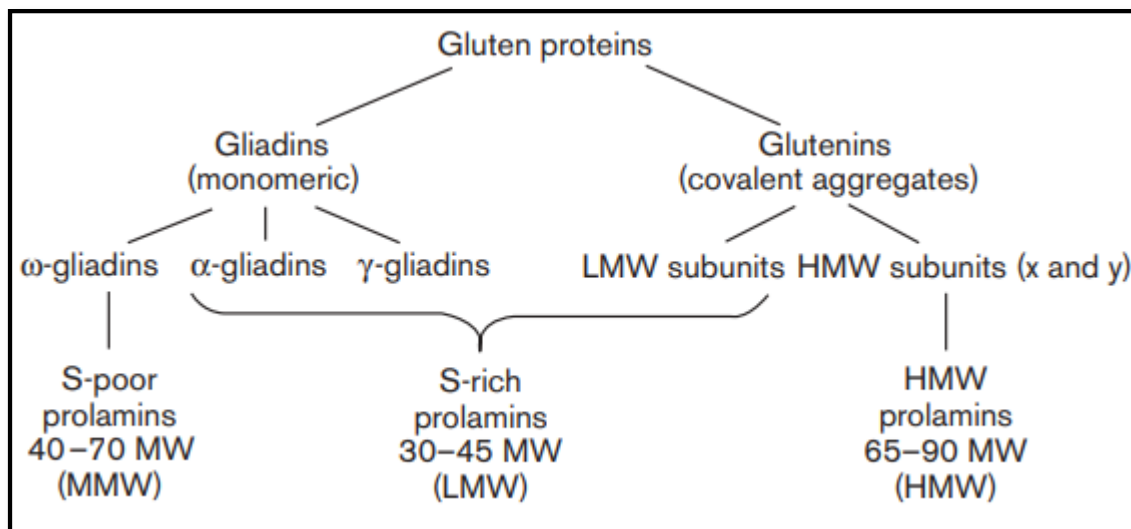


Figure 6. Classification des protéines de gluten. HMW, poids moléculaire élevé ; LMW, faible poids moléculaire ; MMW, poids moléculaire moyen (**Howdle, 2006**).

1.2 Structure

Le gluten est un mélange de protéines de stockage des graines présentes dans les céréales telles que le blé, le seigle, l'orge et l'avoine. Les protéines de gluten semblent être des prolamines en raison de la quantité importante de résidus d'acides aminés glutamine (jusqu'à 35%) et proline (15-20%) présents dans leurs structures primaires (**Balakireva et Zamyatnin, 2016; Veloso et al., 2016**) (**Figure 7**).

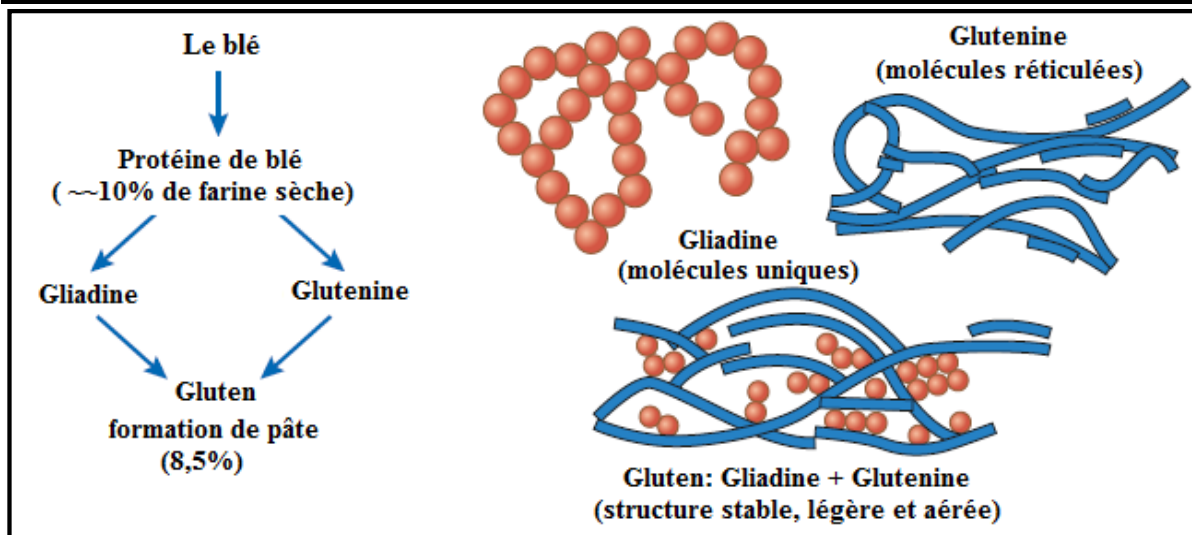


Figure 7. Structure générale de gluten (Schuppan et Gisbert-Schuppan, 2019b).

Le gluten forme une grande famille de molécules en forme de chaîne avec une longueur d'environ 200 à 600 acides aminés. Dans le gluten, deux acides aminés prédominent, à savoir la proline et la glutamine. Ces deux acides aminés lui confèrent une structure protéique inhabituelle. En raison de cette structure inhabituelle, les enzymes humaines ne peuvent pas complètement dégrader ces protéines. Par conséquent, environ 10% du gluten consommé reste sous forme des peptides de gluten. Ces derniers sont partiellement absorbés par la muqueuse intestinale (Schuppan et Gisbert-Schuppan, 2019b).

Les protéines de gluten ont une grande homologie de séquence au sein et entre les espèces. La structure secondaire et la conformation des chaînes protéiques du gluten diffèrent cependant en raison de la présence d'acides aminés contenant S et des différentes longueurs de chaîne polypeptidique. La teneur en S des protéines les rend sujettes à la formation de ponts disulfures, qui est une liaison chimique dynamique entre les formes S-S et SH-SH réduite. Les caractéristiques de séquence déterminent les propriétés physiques et chimiques des protéines, qui sont très similaires pour les sous-groupes de protéines de gluten correspondants de différentes espèces (Haraszi et al., 2020).

1.3 Solubilité et extractibilité du gluten

La solubilité des protéines de gluten dépend des solvants d'extraction utilisés (pH, force ionique, polarité) et de la composition de la matrice environnante. Le gluten est le plus souvent extrait avec 60% ou 80% d'éthanol (van den Broeck et al., 2009 ; Mena et al., 2012), 55% d'isopropanol (Colgrave et al., 2015), de l'isopropanol et du NaI (DuPont et al., 2005).

1.4 Gliadine

Les gliadines sont représentées comme des polypeptides à chaîne unique, et il est admis que les gliadines sont divisées en quatre grands groupes (de la mobilité la plus rapide à la plus lente) : α -, β -, γ - et ω -Gliadines, selon leur mobilité électrophorétique en SDS-PAGE à faible pH. Les protéines des groupes α et β étant similaires, ce groupe est appelé α -gliadines. ω -gliadines peut être organisé en trois types (Balakireva et Zamyatnin, 2016). Les gliadines sont des glycoprotéines complexes riches en proline et en glutamine (Lammers et al., 2014).

Les séquences d'acides aminés des gliadines riches en soufre se composent de deux domaines séparés : un domaine N-terminal composé de séquences répétées et un domaine C-terminal non répétitif contenant des liaisons disulfures. La séquence des gliadines pauvres en soufre contient un long domaine répétitif, dépourvu de cystéines. Les domaines répétitifs de gliadines entières sont composés de répétitions intercalées de motifs riches en proline, glutamine et tyrosine (α / β , ω -gliadines) ou phénylalanine (γ -gliadines) (Sun et al., 2021) (Figure 8).

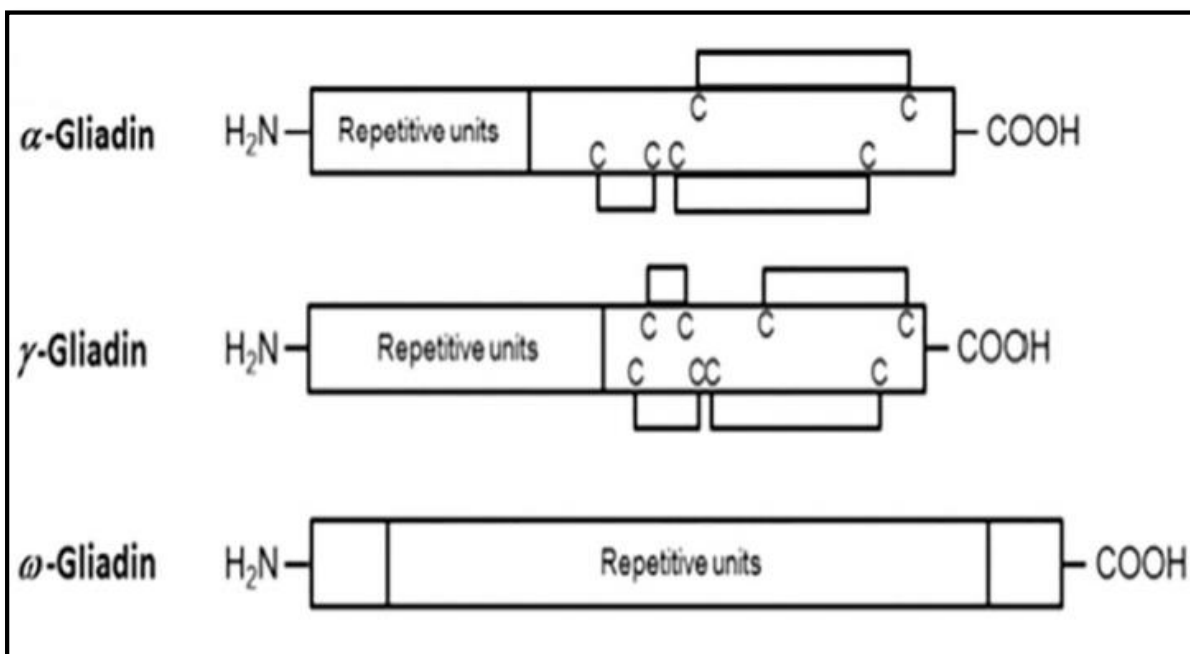


Figure 8. Schéma des sous-unités de la gliadine (Feng et al., 2020).

1.5 . Gluténine

Ils sont constitués de sous-unités et sont généralement divisés en deux classes selon leur poids moléculaire défini par SDS-PAGE : les sous-unités de gluténine de haut poids moléculaire (HMW-GS) et les sous-unités de gluténine de bas poids moléculaire (LMW-GS). Ils sont codés par des loci Glu-1 sur les bras longs des chromosomes 1A, 1B, 1D du blé (**Balakireva et Zamyatnin, 2016**).

Les sous-unités de la gluténine LMW sont similaires aux α/β -gliadines en termes de séquence d'acides aminés et de structure des domaines N- et C-terminaux (**Figure 9**). Les sous-unités de gluténine HMW sont uniques parmi toutes les protéines de gluténine en termes de structure, de composition en acides aminés et de propriétés fonctionnelles. Dans la littérature, les sous-unités de la gluténine HMW seraient le principal déterminant de la résistance et de l'élasticité du gluten et plusieurs modèles expliquant les propriétés élastiques du HMW-GS ont été proposées (**Rasheed, 2015**).

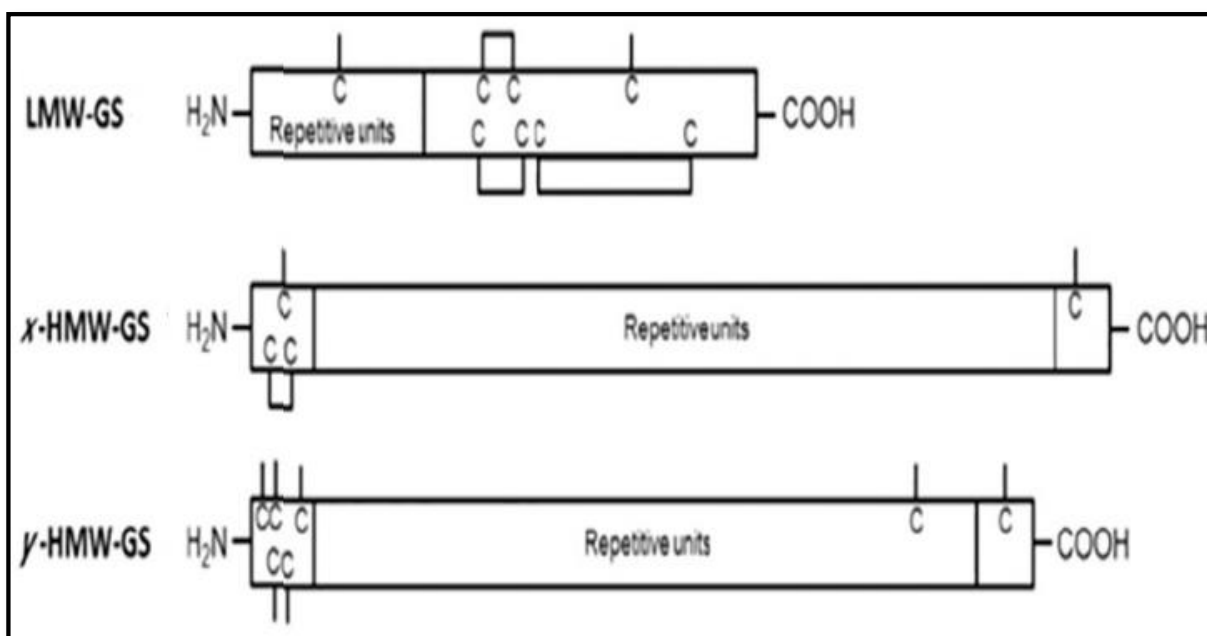


Figure 9. Schéma des sous-unités de la gluténine (**Feng et al., 2020**).

Patients et méthodes

1. Objectif

Notre objectif consiste à doser quelques paramètres biochimiques (CRP, TGO, TGP, TP) chez des personnes atteintes de maladie cœliaque.

2. Lieu de l'étude

Pour des fins contribuant à la réalisation de cette étude, on a eu le privilège d'effectuer un stage pratique dans un laboratoire d'analyses médicales privé de « **Dr. GHAZELI** » Mostaganem.



Figure 10. Laboratoire Dr. GHAZELI.

3. Population

Notre étude est réalisée sur 30 patients (sexe ratio F/H, 18/12) atteints de maladie cœliaque. L'étude s'est étalée sur une période de 1 mois du 22 avril jusqu'au 06 mai 2021 (**Tableau 2**).

Tableau 2. Caractéristiques des patients étudiés.

Population	Sexe	Âge
<i>Cas 01</i>	F	10 mois
<i>Cas 02</i>	F	2
<i>Cas 03</i>	F	2
<i>Cas 04</i>	H	3
<i>Cas 05</i>	H	4
<i>Cas 06</i>	F	5
<i>Cas 07</i>	F	5
<i>Cas 08</i>	H	6
<i>Cas 09</i>	F	7
<i>Cas 10</i>	H	7
<i>Cas 11</i>	F	10
<i>Cas 12</i>	H	17
<i>Cas 13</i>	F	20
<i>Cas 14</i>	H	22
<i>Cas 15</i>	F	22
<i>Cas 16</i>	H	22
<i>Cas 17</i>	F	23
<i>Cas 18</i>	H	27
<i>Cas 19</i>	F	28
<i>Cas 20</i>	F	28
<i>Cas 21</i>	F	29
<i>Cas 22</i>	H	29
<i>Cas 23</i>	F	30
<i>Cas 24</i>	H	31
<i>Cas 25</i>	F	31
<i>Cas 26</i>	F	32
<i>Cas 27</i>	H	33
<i>Cas 28</i>	F	43
<i>Cas 29</i>	F	43
<i>Cas 30</i>	H	46

4. Appareils

- **Centrifugeuse** (BK-1032J low speed centri).
- **Erba Mannheim XL-200** : est composée de :
 - Un plateau de réactifs de 50 positions,
 - Unité de réactions (lavage, séchage ...etc.),
 - Plateau d'échantillons 39 positions,
 - Logiciel qui présente les méthodes statistiques de traitement des données et résultats, surveillance de la mesure qui donne des rapports informatifs sur l'état actuel de l'analyse.
- **BIOSOLEA 2** : Un appareil de mesure semi-automatique, contrôlé par processeur, pour les analyses in vitro en hémostase.

Ses fonctions :

- Démarrage automatique lors de l'ajout du réactif.
 - Entrée de courbes de calibration,
 - Entrée de données spécifiques au réactif (exemple : ISI)
 - Entrée le temps d'incubation de chaque test.
 - Démarrage automatique de chaque test lors de l'insertion des cuvettes.
 - Calcul automatique de l'activité du détecteur
 - Autodiagnostic
- **CRP-LATEX (BIOLAB)** : test d'agglutination au latex sur lame réutilisable.

5.1. Prélèvement

Le prélèvement sanguin consiste à prélever un échantillon de sang du patient atteint de la maladie cœliaque pour ensuite l'analyser. La qualité et la préservation de l'intégrité des échantillons sanguins prélevés par ponction veineuse ont été essentielles pour l'obtention de résultats d'analyse fiables.

5.2. Dosage des paramètres biologiques

5.2.1 Dosage des immunoglobulines IgA

Le test IgA pour ces cas a été envoyé dans un autre laboratoire pour analyse et ce en raison du manque de matériel et de la rareté des patients à tester.

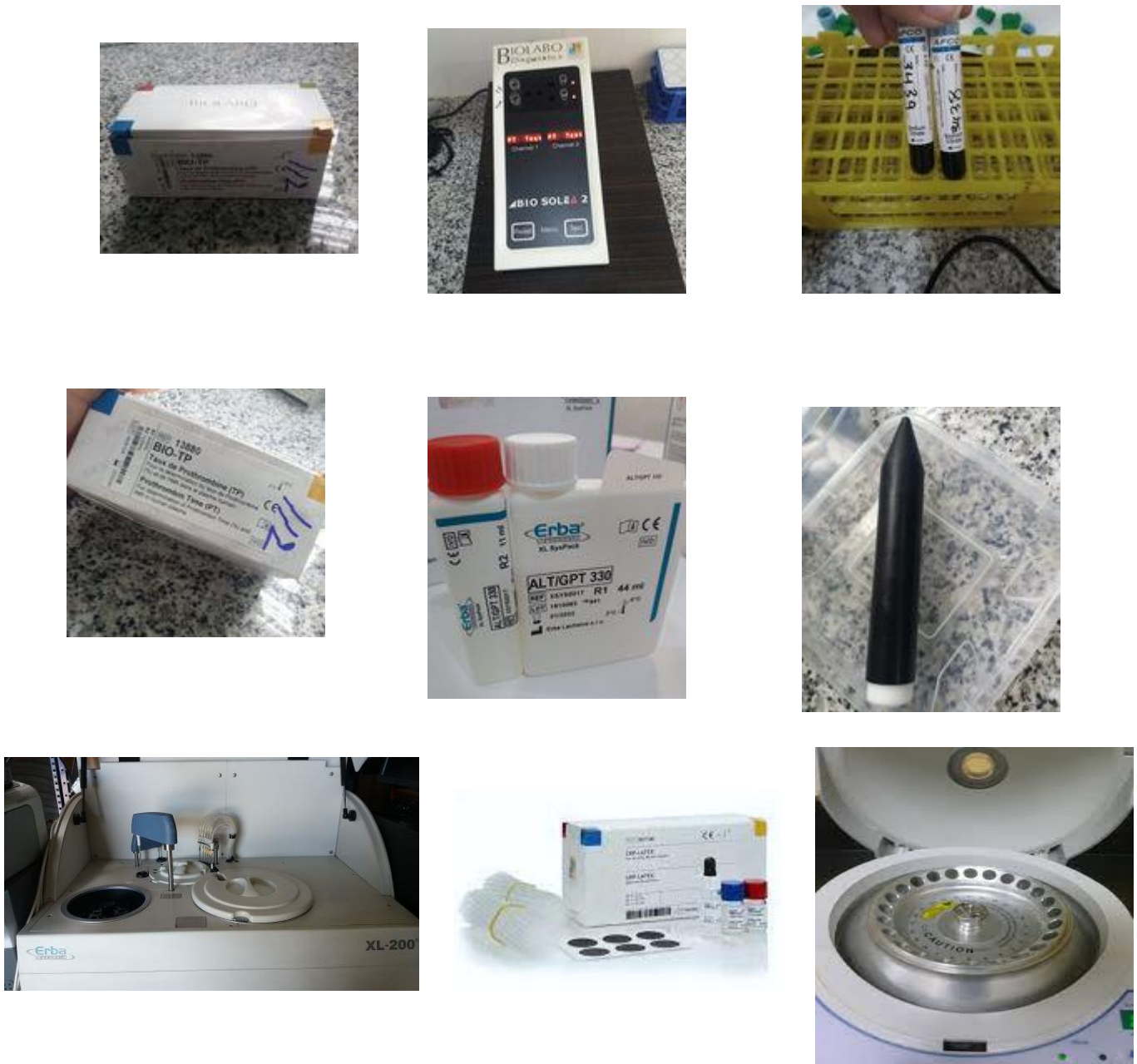


Figure 11. Matériel utilisé pour la réalisation des différents dosages.

5.2.2 Dosage de la protéine C réactive (CRP)

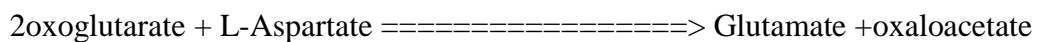
La CRP est une protéine synthétisée par le foie après une inflammation aiguë dans l'organisme. Lorsqu'une réaction antigène-anticorps a lieu entre la CRP contenue dans un échantillon et les anticorps anti-CRP qui ont été sensibilisés aux particules de latex, on observe une agglutination (Marrack et al., 1967).

Tableau 3. Méthode semi quantitative de la CRP

Dilutions	1/2	1/4	1/8	1/16
NaCl 9g/l	100µl	100µl	100µl	100µl
Spécimen	100µl	-	-	-
	→	100µl →	100µl →	100µl →
Transférer sur dans un cercle de la lame de test				
Spécimen dilué	50µl	50µl	50µl	50µl
Réactif (flacon R1)	50µl	50µl	50µl	50µl
Calculer le résultat selon la formule suivante :				
6*N° de dilutions	6 * 2	6 * 4	6 * 8	6 * 16
Résultats mg/l	12	24	48	96

5.2.2 Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi L'oxaloacétate de glutamatetransaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α-cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ (Bergmeyer, 1978) selon la réaction ci-dessous :



5.2.3 Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi le pyruvate de glutamatetransaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α-cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺. La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif (Bergmeyer, 1978).

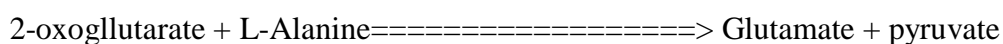


Tableau 4. Valeurs normales des transaminases.

	ALAT (dosage à 37°C)	ASAT (dosage à 37°C)
Homme	8 à 45 UI/L	10 à 40 UI/L
Femme	6 à 32 UI/L	10 à 31 UI/L
Nouveau-née	5 à 35 UI/L	20 à 80 UI/L
Enfant (4-14 ans)	10 à 35 UI/L	10 à 35 UI/L

5.2.4 Taux de Prothrombine (TP)

Tout d'abord, reconstituer la thromboplastine à l'avance, en diluant un flacon du réactif 1 (Néoplastine® CI, sous forme poudre) par un flacon de 5 ml, de réactif 2 (solvant contenant du calcium). Laisser dissoudre puis agiter par retournements successifs pour obtenir une suspension homogène. Ensuite déposer le réactif du TP dans des tubes qui doivent être conservés à 2 -8°C Thromboplastine calcique (Néoplastine® CI) = Tube TP est préalablement Chauffé à 37°C (15 minutes), puis on met deux cupules (pour avoir la moyenne) dans les puits de l'appareil KC4 et on distribue la bille magnétique. Dans chaque cupule on introduit

- 50 µl plasma du patient ;
- Agiter la cupule par le vortex et incubé 2 minutes exactement à 37°C
- Additionner 200 µl du réactif Néoplastine®, puis noter le temps de coagulation (en seconde) (Holbrook et al., 2005).

6. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur standard ($X \pm ES$). Les comparaisons de deux moyennes sont réalisées en moyen d'un test *t* de *student* à l'aide d'un logiciel Excel. Le seuil de signification retenu est celui qui est habituellement considéré, soit 5%.

Résultats

1. Sexe de la population étudiée

L'étude a été menée sur un nombre total de 30 personnes des deux sexes. Les femmes sont prédominantes avec un rapport de 18/30 soit 60% des cas (**Tableau 5**).

2. Tranches d'âge

Dans notre étude, l'âge des patients varie entre 10 mois et 46 ans, avec un âge moyen de 21 ans et un écart-type de 13,37.

Le pourcentage des enfants de moins de 10 ans est identique à celui des patients dont la tranche d'âge est comprise entre 20 et 30 ans soit 33,33 % (**Tableau 6**).

3. Paramètres biochimiques

3.1.La protéine C réactive (CRP)

On observe une augmentation hautement significative de la teneur en CRP par rapport aux valeurs de référence (<5 mg/l) (**Figure 12**), et ce entre 5,80 mg/l à 13,49 mg/l chez 6/30 cas donc 20 % de la population étudiée (**Tableau 7**).

3.2.Glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO)

Basé sur les résultats obtenus, on note que la TGO augmente très significativement (**Figure 13**), et ce chez 23,33% des cas malades (**Tableau 8**).

3.3.Glutamate-pyruvate-transaminase (TGP)

Chez les patients atteints de maladie coeliaque, on observe une variation très significative de la TGP (**Figure 14**), auprès de 10 % de la population (**Tableau 9**).

3.4.Taux de prothrombine (TP)

Des valeurs élevées de TP ont été enregistrées chez 3,33 % de la population étudiée (**Figure 15**) (**Tableau 10**).

Tableau 5. Répartition des cas étudiés selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage %
Masculin	14	40%
Féminin	18	60%
Total	30	100%

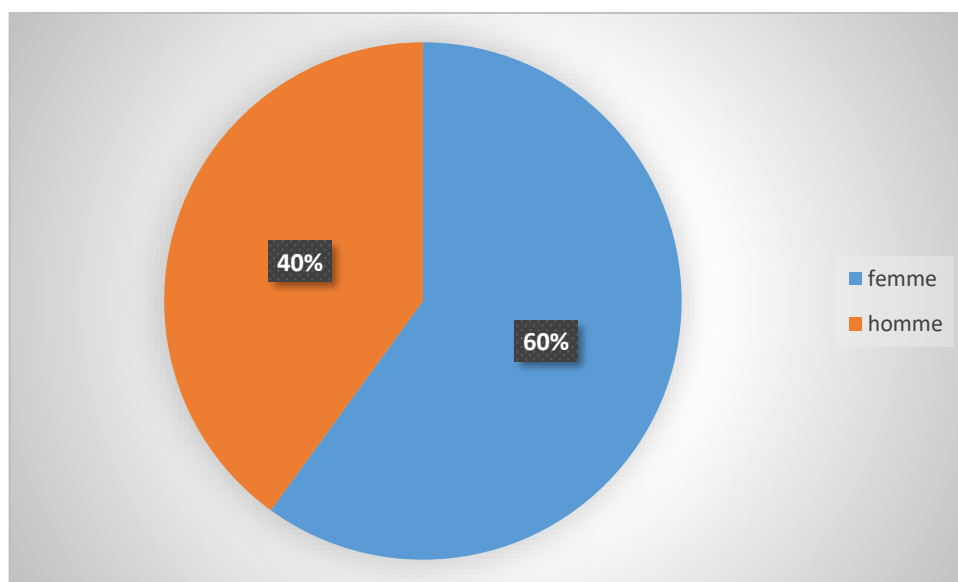


Figure 12. Représentation de la répartition des cas selon le sexe.

Tableau 6. Répartition des cas selon l'âge

Age	<10	10-20	20-30	30<	Totale
Effectif	10	2	10	8	30
Pourcentage %	33,33%	6,67%	33,33%	26,67%	100

Tableau 7. Répartition des cas selon la protéine C réactive.

<i>CRP</i>	Effectif	Pourcentage
<i>Bas</i>	14	46,67%
<i>Normale</i>	9	30%
<i>Elevée</i>	7	23,33%
<i>Total</i>	30	100

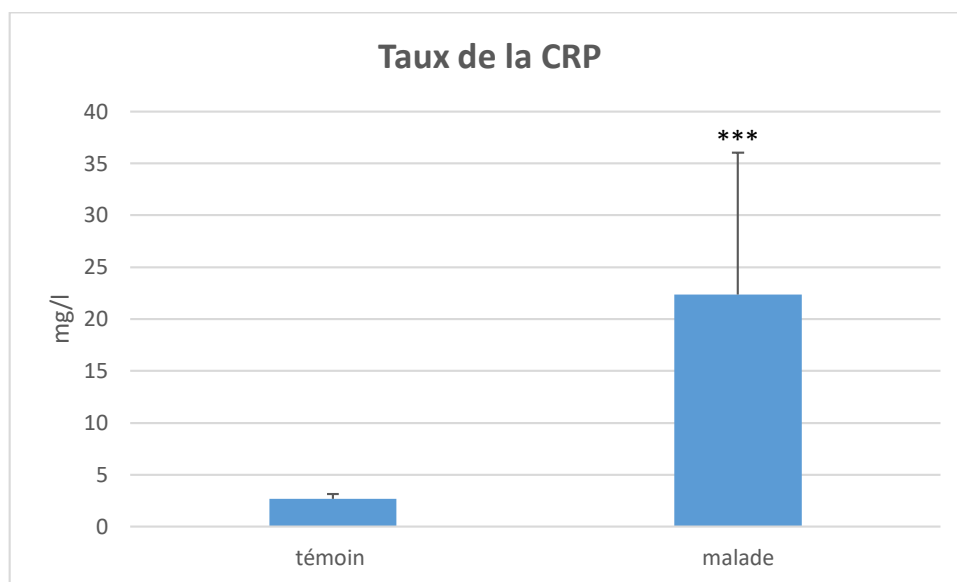


Figure 13. Représentation du taux de la protéine C réactive.

Tableau 8. Répartition des cas selon le glutamate-oxaloacetate-transaminase.

<i>TGO</i>	Effectif	Pourcentage
<i>Bas</i>	8	26,67%
<i>Normale</i>	15	50%
<i>Elevée</i>	7	23,33%
<i>Totale</i>	30	100

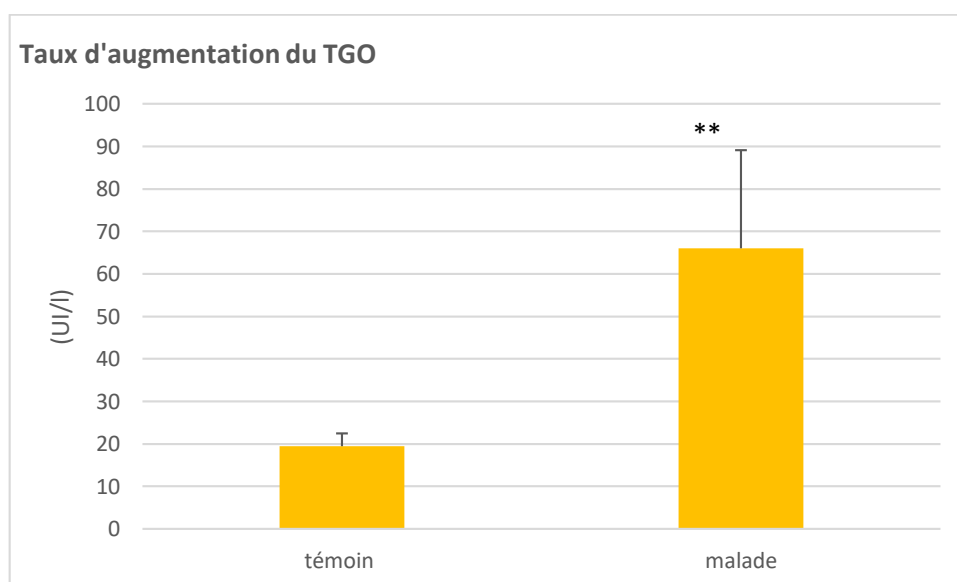


Figure 14. Représentation du taux de glutamate-oxaloacetate-transaminase.

Tableau 9. Répartition des cas selon le glutamate-pyruvate-transaminase (TGP).

TGP	Effectif	Pourcentage
<i>Bas</i>	8	26,67%
<i>Normale</i>	19	63,33%
<i>Elevée</i>	3	10%
<i>Total</i>	30	100

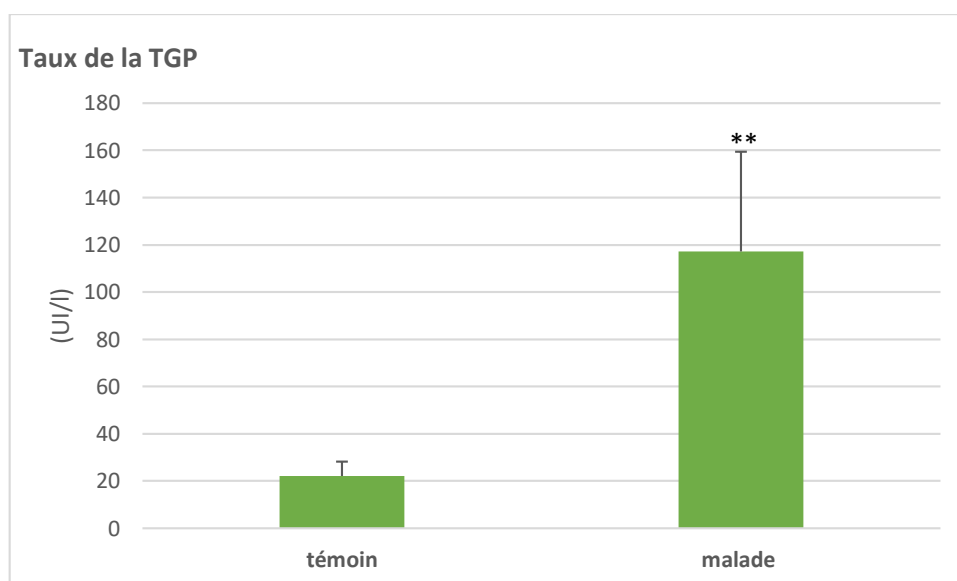


Figure 15. Représentation du taux du glutamate-pyruvate-transaminase (TGP).

Tableau 10. Répartition des cas selon taux de prothrombine (TP).

<i>TP</i>	Effectif	Pourcentage
<i>Bas</i>	3	10%
<i>Normale</i>	26	86,67%
<i>Elevée</i>	1	3,33%
<i>Totale</i>	30	100

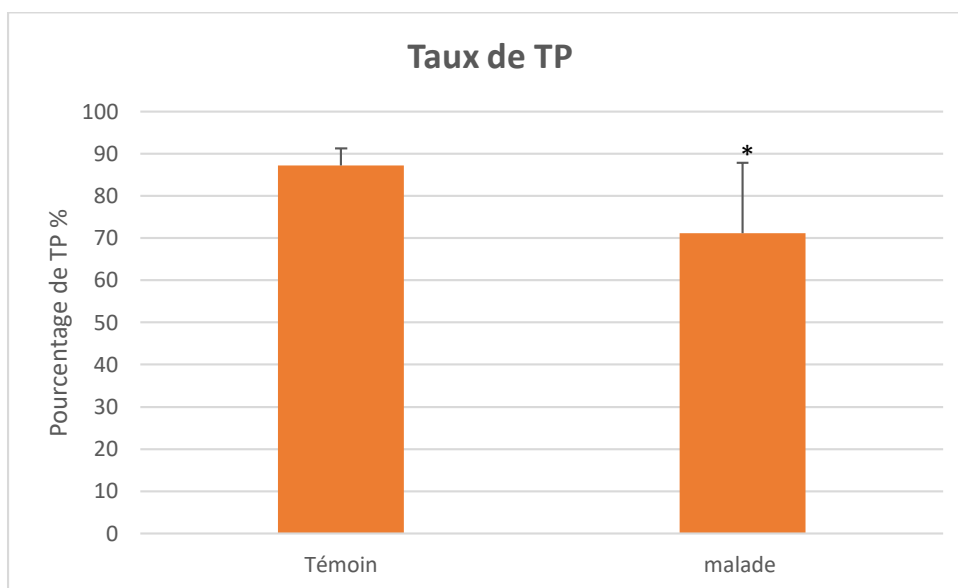


Figure 16. Représentation du taux de prothrombine (TP).

Discussion

Discussion

Cette étude a été menée dans le but d'évaluer l'effet de la maladie cœliaque sur l'altération de quelques paramètres biochimiques chez des patients de la région de Mostaganem.

30 patients ayant une tTG-IgA positive ont été testés. Dans notre étude, les femmes ont été dominantes avec un ratio femmes/hommes de 18 :12 (60%, 40%). Ce ratio est semblable à celui de nombreuses études nationales et internationales. Une étude réalisée sur 1612 patients atteints de maladie cœliaque aux États-Unis a montré que les femmes prédominent avec un ratio de (2,9 :1) (**Green et al.,2001**), ce qui prouve que cette maladie est touchée le plus souvent les malades de sexe féminin que ceux de sexe masculin.

En fait, la maladie cœliaque est une maladie auto-immune c'est à dire une maladie dans laquelle le système immunitaire attaque par erreur nos propres tissus, et les femmes ont généralement un risque beaucoup plus élevé de maladies auto-immunes que les hommes ce qui n'a pas été encore expliqué par la communauté scientifique (**Lapid., 2021**). Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que les femmes sont plus susceptibles que les hommes de demander l'aide d'un médecin pour des problèmes médicaux (les hommes peuvent avoir tendance à les endurer, en particulier les jeunes hommes adultes). Une étude a montré que peu de jeunes hommes adultes sont diagnostiqués (**Shah et Leffler.D, 2010**). Cependant, bien que la réticence des hommes à consulter un médecin puisse être un facteur dans ces différents taux de diagnostic, cela n'explique pas complètement la différence

Une étude menée au sud de Derbyshire a montré que la MC chez les hommes de moins de 25 ans est rare par rapport aux femmes avec un ratio femmes/hommes de 5,6 :1. Le plus grand nombre de diagnostics chez les femmes a été observé entre 35 et 45 ans. Ainsi, les influences des hormones et de la grossesse dans l'induction de la MC sont également d'autres facteurs à considérer. A partir de 40 ans chez l'homme et 45 ans chez la femme, un effet plateau a été observé avec une baisse de la vieillesse. Dans chaque tranche d'âge jusqu'à 90 ans, plus de femmes que d'hommes ont été diagnostiquées, mais le rapport femmes/hommes a progressivement diminué tout au long de la vie, se situant à 1,25 :1 dans la tranche d'âge 85-90. Il se peut fort bien que la MC soit manquée, en particulier chez les hommes de moins de 40 ans, et que le diagnostic doive être recherché plus activement dans ce groupe (**Holmes et Moor., 2021**).

Les paramètres biochimiques dosés (CRP, TGO, TGP, TP) sont en fait comparables à différentes études menées dans différentes régions du monde.

L'inflammation est le mécanisme de défense naturel du corps. Il aide à protéger les tissus en cas de blessure ou d'infection. Certains troubles auto-immuns et maladies chroniques, y compris la maladie cœliaque, déclencheront également une inflammation, ce que nous amène, aux résultats

obtenus dans notre étude soit 20 % de la population étudiée présentant un taux élevé de la protéine C réactive (CRP).

Le foie produit de la CRP et l'envoie ensuite dans la circulation sanguine en tant que défense inflammatoire. La plupart des gens ont de faibles niveaux d'inflammation et donc un faible nombre de CRP. Cependant, une personne atteinte de maladie cœliaque présentera des niveaux élevés des deux. Chez les patients atteints de MC, un état pro-inflammatoire systémique a été mis en évidence par une augmentation des taux plasmatiques de CRP (**Pearson et al., 2003**).

On note une augmentation significative des enzymes hépatiques (TGO, TGP) avec des pourcentages respectifs de 23,33% et de 10% chez les cas étudiés. Un taux élevé d'enzymes hépatiques est l'un des signes extra-intestinaux de la maladie cœliaque. Si l'augmentation des enzymes a été causée par la maladie cœliaque, elle devrait revenir à la normale après avoir suivi un régime strict sans gluten. (**Green et al.,2007**)

Une étude italienne réalisée en 2005 a examiné le pourcentage de maladie cœliaque non diagnostiquée chez des personnes atteintes d'hépatite auto-immune. Trois des 47 patients consécutifs atteints d'hépatite auto-immune ont été testés positifs aux tests sanguins cœliaques et à la biopsie pour la maladie cœliaque, indiquant un pourcentage d'environ 6 %.

Le taux de la prothrombine montre des variations significatives chez 3,33% cas. Dans le même contexte, une analyse transversale des données recueillies, a été effectuée sur 390 adultes atteints de maladie cœliaque non traitée diagnostiquée de janvier 1997 à décembre 2000. Le temps de Quick prolongé a été défini comme INR > ou = 1,4. Les données ont indiqué que la prévalence du temps de Quick prolongé est d'environ 20 % dans une grande série de patients cœliaques adultes non traités. Un temps de prothrombine prolongé était significativement lié à tous les marqueurs de malabsorption sévère, y compris une faible densité minérale. Les auteurs de cette étude ont suggéré que les protéines liées à la vitamine K pourraient également jouer un rôle dans la détermination ou l'aggravation des troubles de l'homéostasie du calcium dans la maladie cœliaque (**ertekin.,2006**).

La très faible prévalence des troubles de la coagulation dans la maladie cœliaque infra clinique indique qu'il n'est pas nécessaire de dépister la maladie cœliaque chez les patients présentant des troubles de la coagulation isolés.

Conclusion

Conclusion

La maladie cœliaque se présente de plusieurs manières chez les différentes catégories de la population. L'importance de reconnaître l'hémorragie comme une manifestation atypique de la maladie cœliaque offre l'opportunité de revoir l'évaluation clinique et biologique des patients présentant une hémorragie inexpliquée. Cette étude vise à évaluer quelques paramètres biochimiques chez des patients atteints de maladie cœliaque.

Nous avons constaté que la MC est rare chez les hommes par rapport aux femmes avec un ratio femmes/hommes de 18 :12. Le plus grand nombre de diagnostics a été observé chez des cas dont l'âge est moins de 10 ans et entre 20-30 ans. Nous avons pu mettre en évidence la relation entre la maladie cœliaque et l'altération de quelques paramètres biochimiques (la protéine C réactive, glutamate-oxaloacetate-transaminase, glutamate-pyruvate-transaminase, taux de prothrombine).

Nos résultats montrent que :

- La MC pourrait être liée à des manifestations inflammatoires systémiques comme le témoigne l'augmentation de la CRP.

Une augmentation du taux des enzymes hépatiques (TGO, TGP). Cela ne signifie pas nécessairement que le patient a un problème hépatique.

- Des valeurs élevées de TP ont été enregistrées chez 3,33 % de la population étudiée.

Références bibliographiques

- Balakireva, A. V., & Zamyatnin, A. A. (2016). Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*, 8(10). doi: 10.3390/nu8100644
- Balakireva, A. V., & Zamyatnin, A. A. (2016). Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*, 8(10). Doi : 10.3390/nu8100644
- Bascuñán, K. A., Vespa, M. C., & Araya, M. (2017). Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *European Journal of Nutrition*, 56(2), 449-459. doi: 10.1007/s00394-016-1238-5
- Blumer, I., & Crowe, S. (2010a). Celiac Disease and You. In I. Blumer & S. Crowe (Eds.), *Celiac disease for dummies* (pp. 23-42). Canada: John Wiley & Sons.
- Blumer, I., & Crowe, S. (2010c). What Type Am I? Looking at the Forms of Celiac Disease. In I. B. S. Crowe (Ed.), *Celiac disease for dummies* (pp. 79-90). Canada: John Wiley & Sons.
- Bower, S. L., Sharrett, M. K., & Steve Plogsted, P. D. (2014). What Is Celiac Disease? In S. L. Bower, M. K. Sharrett & P. D. Steve Plogsted (Eds.), *Celiac Disease: A Guide to Living with Gluten Intolerance* (pp. 1-18). New York: Demos Medical Publishing.
- Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Crit Rev Food Sci Nutr*. (2019) 12:1–16. 10.1080/10408398.2019.1651689
- Capriles VD, Areas JA. Effects of prebiotic inulin-type fructans on structure, quality, sensory acceptance and glycemic response of gluten-free breads. *Food Funct* 2013 ; 4(1):104–10.
- Casper, J. L., & Atwell, W. A. (2014). Chapter 1 - Gluten Intolerance, Celiac Disease, and Wheat Allergy. In J. L. Casper & W. A. Atwell (Eds.), *Gluten-Free Baked Products* (pp. 1-13). USA: AACC International Press.
- Castellanos-Rubio, A., & Bilbao, J. R. (2018). Chapter Three - Profiling Celiac Disease-Related Transcriptional Changes. In L. Galluzzi (Ed.), *International Review of Cell and Molecular Biology* (Vol. 336, pp. 149-174). USA: Academic Press.
- Catassi, C., & Lionetti, E. (2017). Chapter 10 - Early Nutrition and its Effect on the Development of Celiac Disease. In J. M. Saavedra & A. M. Dattilo (Eds.), *Early Nutrition and Long-Term Health* (pp. 265-275). Cambridge: Woodhead Publishing.
- Chhuneja, P., & Arora, J. K. (2020). 7 - Exploring genetic variability for developing celiac disease safe wheat. In O. P. Gupta, V. Pandey, S. Narwal, P. Sharma, S. Ram & G. P. Singh (Eds.), *Wheat and Barley Grain Biofortification* (pp. 183-202). Cambridge: Woodhead Publishing.

Références bibliographiques

- Colgrave ML, Goswami H, Byrne K, Blundell M, Howitt CA, Tanner GJ (2015) Proteomic profiling of 16 cereal grains and the application of targeted proteomics to detect wheat contamination. *Journal of Proteome Research* 14: 2659–2668.
- Dewar, D.H., Amato, M., Ellis, H.J., Pollock, E.L., Gonzalez-Cinca, N., Wieser, H., Ciclitira, P.J., 2006. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 18, 483–491.
- DuPont FM, Chan R, Lopez R, Vensel WH (2005) Sequential extraction and quantitative recovery of gliadins, glutenins, and other proteins from small samples of wheat flour. *J. Agric. Food Chem.* 53: 1575–1584.
- Ertekin V, Selimoglu MA. Prevalence of prolonged prothrombin time in children with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18:579–80
- Feng, W., Ma, S., & Wang, X. (2020). Quality deterioration and improvement of wheat gluten protein in frozen dough. *Grain & Oil Science and Technology*, 3(1), 29-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaost.2020.02.001>
- García-Santisteban, I., Romero-Garmendia, I., Cilleros-Portet, A., Bilbao, J. R., & Fernandez-Jimenez, N. (2021). Chapter One - Celiac disease susceptibility: The genome and beyond. In A. Castellanos-Rubio & L. Galluzzi (Eds.), *International Review of Cell and Molecular Biology* (Vol. 358, pp. 1-45). USA: Academic Press.
- Gobbi, G., Mainardi, P., Striano, P., & Preda, A. (2019). Chapter 6 - Epilepsy, coeliac disease and other inflammatory bowel diseases. In M. Mula (Ed.), *The Comorbidities of Epilepsy* (pp. 107-130). USA: Academic Press.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007; 357:1731–43.
- Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:126–131. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03462.x.
- Haraszi, R., Ikeda, T. M., Peña, R. J., & Branlard, G. (2020). Gluten Analysis. In G. Igrejas, T. M. Ikeda & C. Guzmán (Eds.), *Wheat Quality For Improving Processing And Human Health* (pp. 109-143). Cham: Springer International Publishing.
- Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007;66(3):307–15.
- Holmes GKT., Moor F. Gut: first published as 10.1136/gut.2011.239301.175 on 13 March
- Howdle, P. D. (2006). Gliadin, glutenin or both? The search for the Holy Grail in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18(7), 703-706. doi: 10.1097/01.meg.0000221847.09792.34
- <https://www.verywellhealth.com/is-celiac-disease-more-common-in-women-562707>
- J. A. Tye-Din, J. A. Stewart, J. A. Dromei, T. Beissbarth, D. A. van Heel, A. Tatham, K. Henderson, S. I. Mannering, C. Gianfrani, D. P. Jewell, A. V. S. Hill, J. McCluskey, J. Rossjohn, R. P. Anderson, Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci. Transl. Med.* 2, 41ra51 (2010)

- Jalilian, M., & Jalali, R. (2021). Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(3), 969-974. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.023>
- Koehler, P., Wieser, H., & Konitzer, K. (2014a). Chapter 1 - Celiac Disease—A Complex Disorder. In P. Koehler, H. Wieser & K. Konitzer (Eds.), *Celiac Disease and Gluten* (pp. 1-96). Boston: Academic Press.
- Krishnareddy, S., & Green, P. H. R. (2017). Chapter 39 - Celiac Disease, the Microbiome, and Probiotics. In M. H. Floch, Y. Ringel & W. Allan Walker (Eds.), *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology* (pp. 365-371). Boston: Academic Press.
- Lammers, K. M., Vasagar, B., & Fasano, A. (2014). Definition of Celiac Disease and Gluten Sensitivity. In S. D. Rampertab & G. E. Mullin (Eds.), *Celiac Disease* (pp. 13-25). New York, NY: Springer New York.
- Laparra, J. M., Olivares, M., & Sanz, Y. (2014). Role of Gut Microbes in Celiac Disease Risk and Pathogenesis. In S. D. Rampertab & G. E. Mullin (Eds.), *Celiac Disease* (pp. 81-94). New York, NY: Springer New York.
- Larretxi, I., Navarro, V., & Churrua, I. (2017). Celiac Disease and Gluten-Related Disorders. In E. Simón, I. Larretxi, I. Churrua, A. Lasa, M. Á. Bustamante, V. Navarro, M. d. P. Fernández-Gil & J. Miranda (Eds.), *Nutritional and Analytical Approaches of Gluten-Free Diet in Celiac Disease* (pp. 1-14). Cham: Springer International Publishing.
- Lionetti, E., & Catassi, C. (2014). Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*, 46(12), 1057-1063. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.002>
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43e52. [http:// dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346](http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346).
- Mena MC, Lombardía M, Hernando A, Méndez E, Albar JP (2012) Comprehensive analysis of gluten in processed foods using a new extraction method and a competitive ELISA based on the R5 antibody. *Talanta* 91: 33–40.
- Mullin, G. E., & Rampertab, S. D. (2014). Introduction. In S. D. Rampertab & G. E. Mullin (Eds.), *Celiac Disease* (pp. 1-12). New York, NY: Springer New York.
- Nisihara, R., Koubik, M. A., Mateus, M., Kotze, L. d. S., & Skare, T. L. (2019). Y a-t-il une intolérance au gluten sans maladie cœliaque dans la sclérodémie ? *Revue du Rhumatisme*, 86(3), 315-317. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2019.03.004>
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadhil YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499–511.

- Pietzak, M. (2013). Chapter 41 - Nutritional Considerations in the Management of Celiac Disease. In A. M. Coulston, C. J. Boushey & M. G. Ferruzzi (Eds.), *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease (Third Edition)* (pp. 773-786): Academic Press.
- Rasheed, F. (2015). *Tailoring the structure-function relationship in wheat gluten* (Vol. 2015).
- Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., . . . Schumann, M. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine*, *10*(1), 1-12.
- Schlienger, J.-L. (2020). Chapitre 24 - Intolérance au gluten (maladie cœliaque). In J.-L. Schlienger (Ed.), *Dietetique en Pratique Medicale Courante (Troisième Édition)* (pp. 241-245). Paris: Elsevier Masson.
- Schofield JD. Wheat proteins: structure and functionality in milling and bread making. In: Bushuk W, Rasper VF, editors. *Wheat: Production, Properties and Quality*. Boston, MA: Springer; (1994). p. 73–106. 10.1007/978-1-4615-2672-8_7
- Schuppan, D., & Gisbert-Schuppan, K. (2019a). Celiac Disease and its Manifestations. In D. Schuppan & K. Gisbert-Schuppan (Eds.), *Wheat Syndromes: How Wheat, Gluten and ATI Cause Inflammation, IBS and Autoimmune Diseases* (pp. 25-55). Cham: Springer International Publishing.
- Schuppan, D., & Gisbert-Schuppan, K. (2019b). Wheat, Gluten and ATI: An Overview. In D. Schuppan & K. Gisbert-Schuppan (Eds.), *Wheat Syndromes: How Wheat, Gluten and ATI Cause Inflammation, IBS and Autoimmune Diseases* (pp. 5-10). Cham: Springer International Publishing.
- Setty, M., Hormaza, L., & Guandalini, S. (2008). Celiac Disease. *Molecular Diagnosis & Therapy*, *12*(5), 289-298. doi: 10.1007/BF03256294
- Shah S, Leffler D. Celiac disease: an underappreciated issue in women's health. *Womens Health* (Lond). 2010;6(5):753-66. doi:10.2217/whe.10.57
- singh, A., Nobel, Y., Krishnareddy, S., & Green, P. H. (2019). Chapter 15 - Celiac Disease: Autoimmunity, Infectious Links, and the Microbiome. In G. D. Eslick (Ed.), *Gastrointestinal Diseases and their Associated Infections* (pp. 201-215). Philadelphia: Elsevier.
- Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., . . . Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *16*(6), 823-836.e822. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
- Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol*. (2015) 27:343–52. 10.1016/j.smim.2015.11.001
- Stein, R. A., & Katz, D. E. (2017). Chapter 24 - Celiac Disease. In C. E. R. Dodd, T. Aldsworth, R. A. Stein, D. O. Cliver & H. P. Riemann (Eds.), *Foodborne Diseases (Third Edition)* (pp. 475-526). USA: Academic Press.
- Sun, F., Xie, X., Zhang, Y., Ma, M., Wang, Y., Duan, J., . . . He, G. (2021). Wheat gliadin in ethanol solutions treated using cold air plasma at atmospheric pressure. *Food Bioscience*, *39*, 100808. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100808>

Références bibliographiques

Tye-Din, J.A., Anderson, R.P., Ffrench, R.A., Brown, G.J., Hodsman, P., Siegel, M., Botwick, W., Shreeniwas, R., 2010a. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clinical Immunology* 134, 289–295

Ul Haq, M. R. (2020). Gluten Exorphins. In M. R. Ul Haq (Ed.), *Opioid Food Peptides: Significant Exorphins from Food Sources* (pp. 71-88). Singapore: Springer Singapore

Van den Broeck HC, America AHP, Smulders MJM, Bosch D, Hamer RJ, Gilissen L, van der Meer IM (2009) A modified extraction protocol enables detection and quantification of celiac disease-related gluten proteins from wheat. *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 877: 975–982.

Veloso, A. C. A., Dias, L. G., Rodrigues, L. R., & Peres, A. M. (2016). Chapter 18 - Gliadins in Foods and the Electronic Tongue. In M. L. Rodríguez Méndez (Ed.), *Electronic Noses and Tongues in Food Science* (pp. 179-188). San Diego: Academic Press.