

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

**Etat actuel des connaissances sur l'hydrolyse de gluten
pour le traitement de la maladie cœliaque**

Membre de jury

Président : Mme. REZZAGUI A.

Examineur : Dr. AZZOUZ O.

Encadrant : Dr. MEDOURI A.

Présenté par :

M^{elle} : ABDERRAHMANE Bouchra

M^{elle} : FAREH Fadia

M^{elle} : LERARI Amina

Année universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque)

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le Dieu, notre créateur de nos avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons le grand remerciement à notre promotrice Dr. **MEDOURI Asma**, qu'elle a encadrée et guidée ce travail tout au long du parcours, pour ses précieux conseils et son soutien moral ...encore mille merci.

Nous tenons également à remercier mesdames les membres de jury :

Mme. REZZAGUI Abir pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce travail.

Mme. AZZOUZ Ouassila de donner de son temps pour examiner ce travail.

Nous n'oublions pas non plus nos enseignants, qui tout au long du cycle d'études à *l'université Mohamed Seddik Ben Yahia*, nous a transmis leur savoir.

Nous adressons une pensée particulièrement affective à nos amis qui ont rendu agréables nos longues années d'études.

Nous tenons enfin à remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. Qu'ils acceptent nos humbles remerciements.





Dédicace

Je dédie ce travail accompagné d'un profond amour ; À celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible, à la mère des sentiments fragiles qui m'a béni par ces prières..... Ma mère.

A mon support dans ma vie, qui m'apprise m'a supportée et ma dirigée vers la gloire ...mon père.

A mes chère frère et sœurs.

A toutes les personnes de ma grande famille qui m'avez toujours soutenue et encouragée durant ces années d'études.

A mes chères amies et camarades.

Je vous remercie, je vous aime.

Bouchra





Dédicace

Je dédie ce travail ...

À

Mon très cher père **FAREH AMMAR**

&

Ma très chère mère **BEKHBEKH REHIFA**

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

Et Mon oncle **ABD ARAZZEQ**

À mes chers frères **AIMED, ILYAS** et **IBRAHIM** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

À mes sœurs **RABIAA, HALIMA** pour leur appui et leur encouragement.

À Tous mes amis, particulièrement ceux de la promotion 2019/2020, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie.

À Toutes les familles **FAREH**

Fadia





Dédicace

Je dédie ce travail

À mes très chers parents, à leurs sacrifices, leurs amours, leurs affections et à leur soutien au cours de mes études en leur souhaitant une longue vie pleine de joie et de santé. Dieu vous protège. Je t'aime maman, je t'aime papa

À mes chers frères, pour avoir partagé avec moi leur joie de vivre, et leur amour tout fraternel. Merci d'être toujours là pour moi.

À mes sœurs, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

À mes amis, avec qui j'ai partagé ces années d'études, de l'école à aujourd'hui, et bien d'autres moments inoubliables. Merci d'avoir croisé ma route.

Amina



Liste des abréviations

ASP	Aspergillopepsine
CD3	Cluster de différenciation 3
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
DH	Dermatite herpétiforme
DPPIV	Dipeptidylpeptidase IV
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (en anglais) = Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée.
EPB2	Endoprotease B2
ESPGAN	European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (Société européenne pour la gastroentérologie et la nutrition pédiatrique)
HLA	Human Leukocyte Antigen (antigène leucocytaire humain)
IFN	Interféron
IgA	Immunoglobuline A
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IL	Interleukine (IL- 10, IL-15)
kDa	Kilo dalton
LB	lymphocyte B
LT	lymphocyte T
LTreg	Les lymphocytes T régulateurs
MC	Maladie cœliaque
MICA	Molécule Intercellulaire d'Adhésion
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Société nord-américaine pour la gastroentérologie, l'hépatologie et la nutrition pédiatrique)
NK	Natural Killer
NKG2D	Récepteur Activateur des Cellules « Natural Killer »
P (HEMA-co-SS)	Poly (hydroxyéthyl méthacrylate-co-styrene sulfonate)
PEP	Propyl endopeptidases
PT	Pepsine /Trypsine
RSG	Régime sans gluten
SG-FPM	Sous-unité de gluténines de faible poids moléculaire

SG-HPM	Sous-unité de gluténines de haut poids moléculaire
TG2	Transglutaminase 2
TGF	Transforming Growth Factor (le facteur de croissance transformant)
TNF	Tumor Necrosis Factor

Liste des figures

Figure 01	Prévalence de la maladie cœliaque selon les pays.....	4
Figure 02	Iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque.....	5
Figure 03	Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6.....	7
Figure 04	Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinal.....	8
Figure 05	Action des récepteurs CD71 au niveau de l'épithélium intestinal chez le sujet sain et chez le sujet atteint de maladie cœliaque.....	8
Figure 06	Désamination de la glutamine par la transglutaminase tissulaire intestinale.....	9
Figure 07	Ancrage de la gliadine désaminée sur les molécules de surface des CPA.....	10
Figure 08	Formation du complexe CPA-gliadine-cellule T.....	10
Figure 09	Schéma récapitulatif de la physiopathologie connue du gluten.....	11
Figure 10	Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque.....	13
Figure 11	Système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la MC.....	15
Figure 12	Classification des protéines du blé. Comparaison des classifications d'Osborne et de Shewry.....	18
Figure 13	Représentation schématique de la structure des gliadines α et γ	19
Figure 14	Représentation schématique de l'organisation des gluténines.....	20
Figure 15	Principaux épitopes du gluten.....	21
Figure 16	Nouvelle nomenclature et classification des pathologies liées au gluten proposée par le consensus d'experts de Londres 2011.....	22
Figure 17	Stratégies thérapeutique au niveau de la lamina propria.....	27
Figure 18	Suggestions de traitements empêchant les effets induits par le gluten au niveau de l'épithélium de l'intestin	28
Figure 19	Pathogenèse de la MC et nouvelles thérapies potentielles.....	31
Figure 20	Schéma présentant les paramètres de recherche et les résultats de sélection.....	33
Figure 21	Valeurs de la surface sous la courbe 'ASC (0-180min) des concentrations de gluten dans l'estomac et le duodénum.....	35
Figure 22	Hydrolyse du peptide 33-mer par 10 lactobacilles.....	36
Figure 23	Dépendance à la dose de traitement à la latiglutenase pendant 12 semaines sur la gravité des douleurs abdominales (A) et ballonnements (C) chez les patients atteints de la MC.....	37

Figure 24	Dépendance temporelle du traitement à la latiglutenase sur la gravité des douleurs abdominales, des ballonnements, de la fatigue et la constipation chez les patients séropositifs atteints de maladie cœliaque.....	37
Figure 25	Biopsie de la muqueuse duodénale.....	38
Figure 26	Images représentatives de la membrane d'actine ébouriffant (flèches) dans les cellules Caco-2.....	40
Figure 27	(A) Modulation de la production des cellules TCD25+ après incubation avec PT-gliadine et inhibiteur R281 de TG2 , (B) Le pourcentage des cellules T régulatrices FOXP3 positives dans les biopsies traitées avec PT-gliadine et en présence de R281	40
Figure 28	Dégradation des gliadines mélangées par Rm et suppression des épitopes immunogènes.....	41
Figure 29	Dégradation des gliadines mélangées par la subtilisine A et suppression des épitopes immunogènes.....	41
Figure 30	Modulation de la production de cytokines dans du surnageant de culture de splénocytes après incubation avec PT-gliadine.....	43
Figure 31	Images représentatives d'une section de jéjunum colorées avec H&E des divers groupes observés par microscopie optique.....	43
Figure 32	Modulation de la libération des cytokines IL-10 et TNF α par les biopsies des patients cœliaques.....	43
Figure 33	Schéma récapitulatif des nouvelles pistes thérapeutiques pour l'hydrolyse du gluten.....	47

Sommaire

Remerciements, dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Sommaire

Introduction..... 1

Revue bibliographique

Chapitre 01 : Présentation de la maladie cœliaque

1-Historique	3
2-Epidémiologie.....	3
3-Facteurs d'apparition de la MC.....	5
3-1-Facteurs environnementaux.....	6
3-1-1-Gluten.....	6
3-1-2-Autres facteurs environnementaux.....	6
3-2-Facteurs génétiques.....	6
3-2-1-De la région HLA.....	6
3-2-2-En dehors de la région HLA.....	7
4-Physiopathologie.....	7
4-1-Fragmentation du gluten.....	7
4-2-Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion.....	8
4-3-Désamination de la gliadine.....	9
4-4-Fixation de la gliadine aux cellules présentatrices d'antigènes.....	9
4-5-Activation du système immunitaire par les CPA fixées à la gliadine.....	10
4-6>Action du complexe CPA-gliadine-cellule T.....	10
5-Symptômes.....	12
6-Diagnostic.....	13
6-1-Tests sérologiques.....	13
6-2-Tests histologiques.....	14
7-Complications.....	15

Chapitre 02 : Gluten

1-Qu'est-ce que le gluten?	17
2-Généralités, les protéines du grain de blé.....	17
2-1- Prolamines.....	18
2-2-Gluténines.....	20
3-Peptides cœliaco-actifs.....	21
4-Pathologies liées au gluten.....	21
5-Régime sans gluten.....	22

5-1-Définition d'un produit sans gluten.....	23
5-2-Principe et objectifs d'un régime sans gluten.....	23
5-3-Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten.....	23
Chapitre 03 : Nouvelles pistes thérapeutiques de la maladie cœliaque	
1-Traitements au niveau de la lumière intestinale.....	24
1-1-La détoxification alimentaire.....	24
1-2-Digestion du gluten pendant la production de l'alimentation.....	24
1-3-Thérapie orale enzymatique pour la digestion du gluten (des protéases orales)..	25
1-3-1Glutenase PEP.....	25
1-3-2- Glutenase AVL003.....	25
1-3-3-Glutenase STAN1.....	26
1-4-Polymères séquestrants le gluten.....	26
1-5-Probiotiques.....	26
2-Effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin.....	27
2-1-Larazotide.....	28
2-2-Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine.....	28
2-3-Inhibition de l'IL-15.....	28
3-Traitements dans la lamina propria et ailleurs.....	29
3-1-Inhibiteurs de la transglutaminase 2.....	29
3-2-Bloqueurs de HLA-DQ.....	29
3-3-Suppression des lymphocytes T.....	29
3-4-Thérapie anticytokine.....	30
3-5-Ciblage les lymphocytes B	30
3-6-Vaccination.....	30
Méthodologie de l'étude.....	32
Résultats de l'analyse d'articles.....	34
Discussion synthèse et générale.....	45
Conclusion.....	48
Références bibliographiques.....	49
Annexes	
Résumé	

Introduction

Introduction

La nourriture est, à valeur égale, une question de raison et de passion pour l'être humain, nous mangeons et buvons en premier lieu par besoin physiologique, mais nous y trouvons aussi un plaisir que nous essayons toujours d'augmenter, de perpétuer et de varier. Néanmoins, chez certaines personnes, la nourriture elle-même devient un facteur de risque de la survenue d'une maladie; la maladie cœliaque (MC) fera un exemple (Bouziane, 2016).

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

Cette entéropathie au gluten a été décrite pour la première fois par Samuel Gee et Francis Adams dès 1887 (Pourtalesi-Firoozabadi et *al.*, 2016). Les études épidémiologiques récentes ont montré que 1% dans le monde entier souffre de la MC. Elle est considérée comme l'une des maladies gastro-intestinales les plus fréquentes dans les pays européens avec une prévalence 5% ou plus. Cette prévalence reste aussi élevée en Afrique du nord avec 1,4% (Fassano et Catassi, 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 MC. Les seules données à notre disposition sont celles de (Boudraa et Touhami, 1997) 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.

Le diagnostic est basé sur un examen histologique via une biopsie de l'intestin grêle révélant une atrophie villositaire, une hyperplasie, ainsi qu'une lymphocytose intraépithéliale, mais aussi sur un examen sérologique détectant la présence des anticorps circulaire spécifique à la MC (Tye-Din et *al.*, 2018).

Le seul traitement scientifiquement prouvé pour la MC est l'adhérence perpétuelle stricte à un régime sans gluten. Tous les aliments contenant le gluten de blé, de seigle et d'orge ainsi que leurs dérivés sont éliminés (Mary et Niewinsky, 2008). Ce traitement, purement diététique, permet la régression des symptômes, l'amélioration du statut nutritionnel et la cicatrisation de la muqueuse intestinale. Cependant, l'adhésion au régime peut rester insuffisante et très contraignante. Compte tenu de ces problèmes évidents avec le RSG, les patients malades cœliaques ressentent un besoin de thérapies alternatives. De nouvelles options de traitement pour la MC sont en cours de développement. Parmi les pistes actuellement analysées, la détoxification du gluten et en particulier la thérapie enzymatique orale.

Dans ce contexte, notre objectif est d'évaluer des études portant sur les stratégies de l'hydrolyse de peptides immunogènes du gluten et estimer leur impact sur la possibilité du traitement alternatif de la MC.

Nous allons d'abord présenter des généralités sur la maladie, à savoir, l'épidémiologie, la physiopathologie, la symptomatologie, le diagnostic et les complications de la MC. Ensuite nous abordons des généralités sur le gluten. Puis nous décrivons les dernières avancées en vue de développer de nouvelles options de traitement pour la MC.

La méthodologie d'étude et les résultats d'analyse d'articles seront décrits avant de présenter une discussion et une synthèse générale de résultats de l'analyse.

Revue
bibliographique

Chapitre 01
Présentation de
la maladie
cœliaque

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune chronique induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés (Lamireau et Clouzeau, 2008). Elle se traduit par une atrophie de la muqueuse du grêle proximal, régressive après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques : seigle et orge (Mouterde et *al.*, 2008). On la connaît aussi sous les noms de sprue cœliaque, d'entéropathie au gluten ou de sprue non tropicale (Gargouri et *al.*, 2017).

1- Historique

Le mot cœliaque vient du mot latin *coeliacus*, qui vient du mot grec *koiliakos*. *Koilia* en Grec signifie l'abdomen. Aux Etats- Unis, la maladie est écrite « celiac » tandis qu'en Grande-Bretagne elle est écrite « coeliac » (Thompson, 2008).

Aratée de Cappadocce, un médecin grec de l'Antiquité contemporain de Galien, qui évoque à la fin du premier siècle après Jésus-Christ « un syndrome chronique de malabsorption » au regard des diarrhées chroniques, de la distension abdominale et de la cachexie progressive dont souffre une partie de la population pédiatrique. Il reconnaît l'origine intestinale de la maladie et lui donne le nom de « maladie cœliaque ». Ce nom est conservé par Samuel Gee, un pédiatre anglais qui décrit de nouveau la maladie en 1880 (Malamut et *al.*, 2009).

La cause de l'entéropathie au gluten restait inexplicée jusqu'à ce qu'un pédiatre hollandais, Willem-Karel Dicke reconnaisse, dans les années 1940, une association entre la consommation de pain et de céréales et des diarrhées récurrentes. Cette observation a été corroborée quand, durant la période de restriction alimentaire de la seconde guerre mondiale, les symptômes des patients s'amélioraient une fois que le pain était remplacé par de la nourriture non conventionnelle non dérivée de grains. (Malamut et *al.*, 2009).

2- Epidémiologie

Un nombre énorme d'études a récemment prouvé que la MC est l'un des désordres perpétuels les plus communs affectant l'homme dans beaucoup de zones du monde (Catassi et Fasano, 2008 ; Rostami et Villanacci, 2009).

Il y a une décennie, la MC a été considérée comme un désordre rare dans le monde, avec une prévalence inférieure ou égale à 1‰ (Feighery, 1999). Cependant, les études récentes ont rapporté une prévalence beaucoup plus élevée et on l'estime maintenant que la MC peut affecter 10‰ de la population, y compris les adultes et les enfants (Mendoza et Mc Gough, 2005 ; Lerner, 2010).

Dans le monde, la prévalence de la MC est plus importante : en Finlande (2-3%), au Sahara occidental (5,6%) et au Mexique (1,5 à 3,5%). En Afrique Subsaharienne et dans les autres pays d'Asie, la prévalence de la MC est inférieure à celle des pays occidentaux même si le gradient décroissant Nord-Sud de la prévalence de la MC dans le monde est de moins en moins visible notamment à cause de son augmentation en Inde (supérieure à 1%) et dans certains pays d'Amérique latine (figure 1) (Catassi et *al.*, 2015).

Dans les pays maghrébins, Boudraa et *al.*, (1996) ainsi que Boudraa et Touhami (1997), citent une incidence de 1,2‰ naissances vivantes en Tunisie à comparer à 1,3‰ chez les maghrébins de souche résidant en région Midi-Pyrénées (France).

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. La prévalence moyenne calculée sur les trois villes est au moins 1,33‰ (Boudraa et Touhami, 1997). 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).



Figure 01 : Prévalence de la maladie coeliaque selon les pays (Gujral et *al.*, 2012).

La MC est largement sous diagnostiquée aussi bien dans les pays développés, que dans les pays en développement. Il est difficile d'estimer de façon précise le nombre de cas de MC car 70 à 80% des cas échappent encore au diagnostic. Le concept du modèle de l'iceberg (figure 2) a ainsi été développé pour décrire ce problème de santé publique. Actuellement, les formes cliniques symptomatiques, correspondant à la description de la MC, sont la partie visible de l'iceberg qui est la part diagnostiquée (Catassi et *al.*, 2014).

Les formes de la MC à manifestations atypiques ou silencieuses sont rarement diagnostiquées. Les formes latentes des individus dont les manifestations de la MC ne se déclenchent que tardivement ne sont pas diagnostiquées avant l'apparition des symptômes. Des individus porteurs des facteurs génétiques de prédisposition pour la MC ne déclencheront jamais la maladie. Ces sujets sont représentés dans la partie immergée de l'iceberg. Ainsi, la plupart des individus atteints de MC ou prédisposés à cette pathologie, l'ignorent encore (Carlsson, 2016).

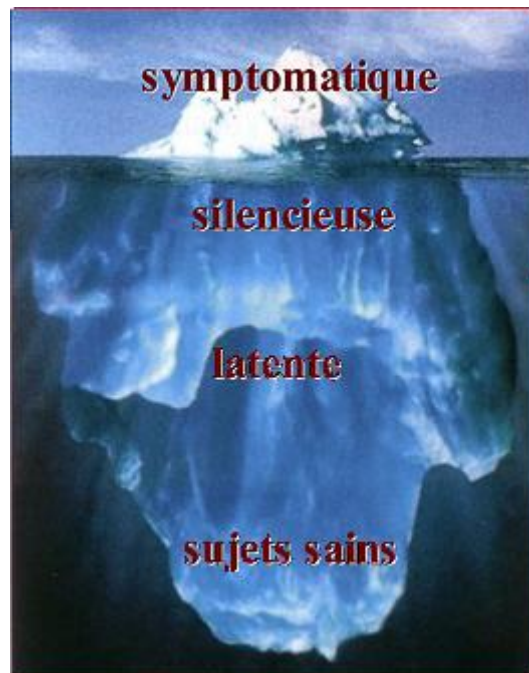


Figure 02 : Iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque (Olives, 2013).

L'autre découverte essentielle est que la MC peut se déclarer à tous les âges. Ce n'est plus une maladie uniquement à découverte infantile comme initialement rapportée. Les 2 pics de manifestation sont, chez le nourrisson : entre 6 mois et 2 ans et à l'âge adulte : entre 20 et 40 ans (Lionetti et *al.*, 2011).

Chez l'enfant, le sexe ratio est de 1/1. Chez l'adulte, la prévalence est 2 à 3 fois forte chez la femme que chez l'homme comparablement aux principales maladies auto-immunes. Même s'il n'y a actuellement pas de preuve scientifique établie, le rôle des hormones féminines a été évoqué dans la survenue des maladies auto-immunes (Cilleruelo et *al.*, 2016).

3- Facteurs d'apparition de la MC

La MC est une pathologie multifactorielle. Sa survenue dépend obligatoirement de l'exposition orale au gluten, mais aussi de facteurs complémentaires comme la prédisposition génétique, de facteurs infectieux mal connus ou de l'introduction trop précoce du gluten dans l'alimentation chez l'enfant.

3-1- Facteurs environnementaux

3-1-1- gluten

Le gluten est le complexe moléculaire insoluble, obtenu par lavage à l'eau, des farines de céréales. Le gluten du blé contient environ 80 % de protéines. Les protéines responsables d'intolérance au gluten du blé sont les prolamines, riches en proline et glutamine, représentant 70% des protéines totales (Tkoub, 2008).

3-1-2- Autres facteurs environnementaux

- Les sujets intolérants au gluten ont été, en moyenne, allaités deux mois de moins que les sujets non intolérants. L'allaitement maternel aurait donc un effet protecteur. L'association de gluten pendant l'allaitement maternel réduirait le risque de la MC. (Cerf-Bensussan et Jabri, 2001).
- Les infections intestinales favoriseraient l'apparition de la maladie. Certains virus comme le rotavirus ou l'adénovirus entraîneraient une fragilité de la muqueuse intestinale, qui favoriserait l'entrée des peptides immunogènes, donc la rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin (Cerf-Bensussan et Jabri, 2001).

3-2- Facteurs génétiques

3-2-1- De la région HLA

La maladie est étroitement liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Des études de concordance entre jumeaux et la constatation d'agrégation familiale ont permis de suspecter le phénomène de prédisposition génétique. La fréquence de la MC chez les parents de premier degré de sujets atteints est de 10% et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70% à 90% contre 10% à 30% chez les jumeaux dizygotes (Polenko *et al.*, 1981).

La MC est particulièrement liée aux antigènes HLA de classe II qui sont codés par les gènes de la région HLA-D du chromosome 6, comprenant trois sous-régions : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR. Ces antigènes sont des hétérodimères composés de deux chaînes polymorphes α et β , liées par liaisons non covalentes, codés par les trois sous-régions HLA-D (figure 3). Environ 95% des malades cœliaques ont deux allèles HLA-DQ2 : les allèles DQ A1*0501 et DQ B1*0201. Parmi les non-porteurs du gène DQ2, de nombreuses études ont montré une association avec l'hétérodimère DQ8 (Rambaud et Modigliani, 1988).

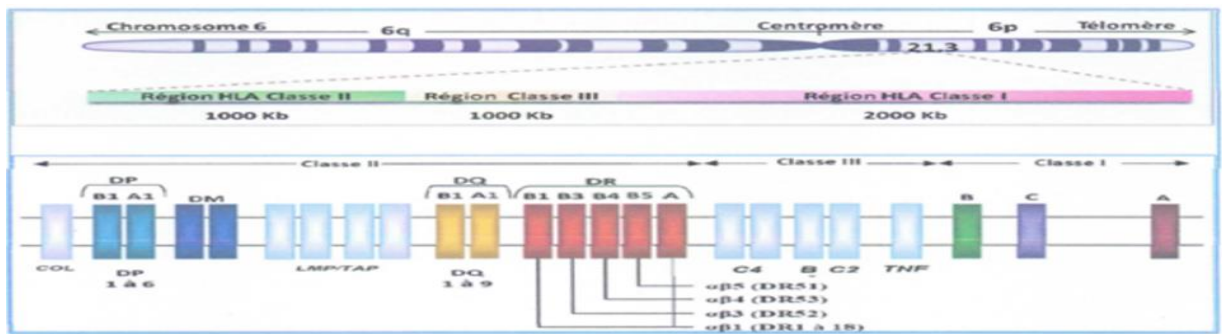


Figure 03 : Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6 (Meresse et *al.*, 2012).

3-2-2- En dehors de la région HLA

- Hormis le complexe HLA, il existe un exemple prometteur dans l'apparition de la maladie. Il s'agit du gène CTLA-4, codant pour la protéine 4 associée au lymphocyte T cytotoxique, porté sur le chromosome 2. La protéine 4 est impliquée dans la régulation et l'activation des lymphocytes T. (Cerf-Bensussan et Jabri, 2001).
- Le polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10), le TNF- α et le TGF- β intervient aussi dans la maladie. Les interleukines IL-10, aux propriétés antiinflammatoires, seraient moins produites chez un patient atteint de la MC que chez un individu sain. Ce facteur pourrait augmenter la gravité de la maladie (Cerf-Bensussan et Jabri, 2001).

4- Physiopathologie

La pierre angulaire de la physiopathologie de la MC est l'interaction des peptides de gluten avec les molécules HLA DQ2/8, principale facteur génétique qui conduit à l'activation des lymphocytes T CD4+ dans le chorion. Des mécanismes complémentaires participent à la rupture de la tolérance au gluten impliquant notamment l'IL-15 qui est impliquée dans l'activation/expansion des lymphocytes présents dans l'épithélium à l'origine des redoutables complications lymphomateuse.

4-1-Fragmentation du gluten

Après ingestion, le gluten natif arrive dans le lumen intestinal mais sa haute teneur en proline et glutamine le rend résistant à l'action des enzymes gastriques et intestinales. Les peptides riches en proline et glutamine (peptides de gliadines) parviennent donc intacts au contact de la muqueuse intestinale. Ces fragments sont alors absorbés par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la transglutaminase tissulaire dont ils sont des substrats de par leur richesse en glutamine.

4-2-Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion

Différentes actions de la gliadine ont été découvertes au niveau de l'épithélium intestinal (figure 04).

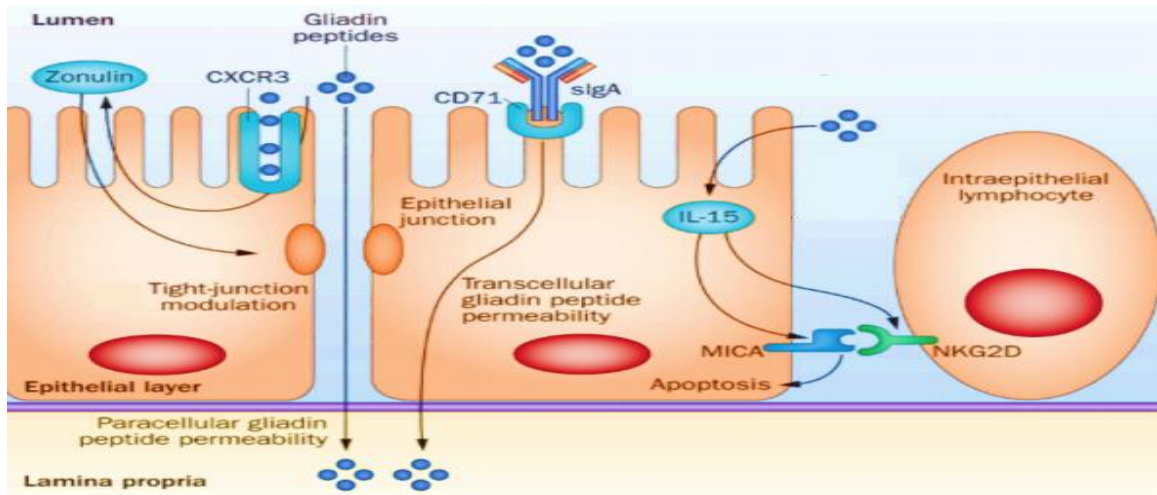


Figure 04 : Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinal (Jabri et Sollid, 2009).

- Au niveau de la paroi épithéliale, la gliadine se fixe à un récepteur le CXCR3 membranaire qui déclenche la production de zonuline, peptide libéré par les entérocytes, qui ouvre les jonctions serrées, augmente la perméabilité intestinale et le passage paracellulaire notamment de la gliadine (Gujral et *al.*, 2015).
- Le passage transcellulaire quand à lui, est médié notamment par les IgA. Le complexe IgA-gliadine se fixe sur les récepteurs membranaires de la transferrine, CD71, à la surface des cellules épithéliales et déclenche le passage transcellulaire de la gliadine. Dans la MC, la réaction immunitaire positionne ce récepteur CD71 au mauvais endroit (coté apical des cellules épithéliales) ce qui permet le passage de la gliadine (Gujral et *al.*, 2012).

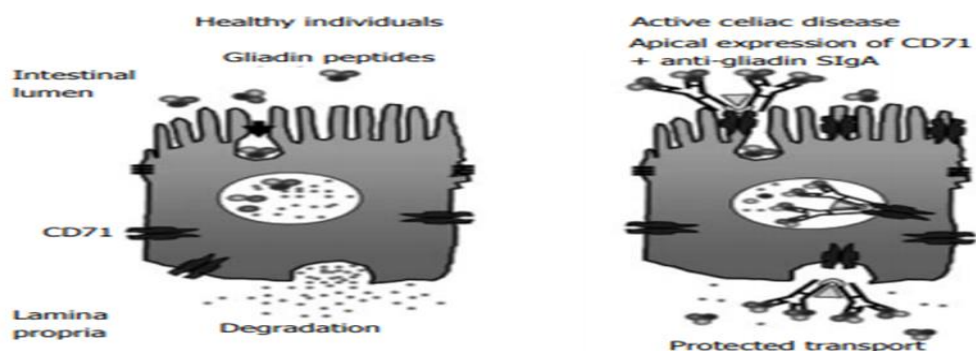


Figure 05 : Action des récepteurs CD71 au niveau de l'épithélium intestinal chez le sujet sain et chez le sujet atteint de maladie cœliaque (Gujral et *al.*, 2012).

- Une surproduction d'IL15 favorise aussi la liaison des lymphocytes intraépithéliaux avec les cellules épithéliales grâce à la jonction MICA-NKG2D ce qui déclenche l'apoptose donc la mort des cellules de la paroi intestinale et augmente la perméabilité intestinale (figures 4 et 5). Après avoir traversé l'épithélium digestif par voie transcellulaire et paracellulaire, la gliadine arrive alors dans le chorion (ou lamina propria), couche de tissu conjonctif située sous l'épithélium digestif (Gujral et *al.*, 2012).

4-3-Désamination de la gliadine

Une enzyme, la transglutaminase tissulaire 2 (TG2 ou TGt) est exprimée et transférée du milieu intracellulaire dans le milieu extracellulaire au niveau de la lamina propria où elle est activée. Dans la lamina propria, la TG2 activée, désamine la gliadine par transformation des glutamines en résidus d'acides glutamiques chargés négativement (Solide et Jabri, 2011).

Chez le sujet sain, les transglutaminases sont des enzymes qui permettent la réparation et la résistance des tissus, mais dans la MC, le rôle de la TG2 est inversé.

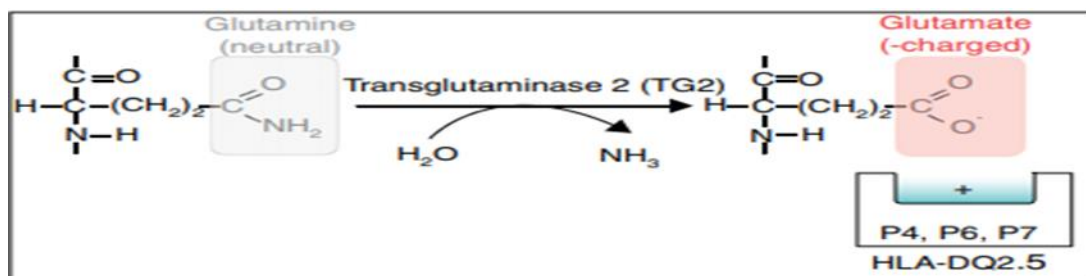


Figure 06 : Désamination de la glutamine par la transglutaminase tissulaire intestinale (Solliid et Jabri, 2011).

4-4-Fixation de la gliadine aux cellules présentatrices d'antigènes

La gliadine désaminée se fixe aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les résidus d'acides glutamiques chargés négativement augmentent l'ancrage de la gliadine dans les poches à peptides chargés positivement des molécules HLA DQ2 et DQ8 situées à la surface des CPA (figure 7).

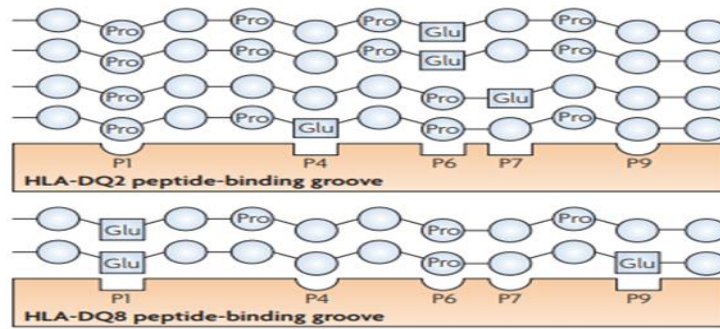


Figure 07 : Ancrage de la gliadine désaminée sur les molécules de surface des CPA (Jabri et Sollid, 2009).

Le schéma montre l'affinité toute particulière de la gliadine pour les molécules HLA DQ2 et DQ8 des CPA. Les deux HLA contiennent des poches chargées positivement avec une préférence pour la liaison des particules chargées négativement (Kim *et al.*, 2004). Plus précisément, dans DQ2, la lysine $\beta 71$ lui confère une préférence pour la liaison de résidus peptidiques chargés négativement aux positions P4, P6 et P7. Le polymorphisme du résidu $\beta 57$ de DQ8 peut créer un environnement basique avec une préférence pour la liaison des résidus chargés négativement à P1 et P9 (Hovhannisyanyan *et al.*, 2008). Les CPA des patients atteints de MC se lient aux épitopes désaminés de la gliadine avec une efficacité supérieure à celle des individus sains (Sollid *et al.*, 2011).

4-5- Activation du système immunitaire par les CPA fixées à la gliadine

Dans le chorion, le complexe CPA-gliadine se fixe sur les lymphocytes T (figure 8).

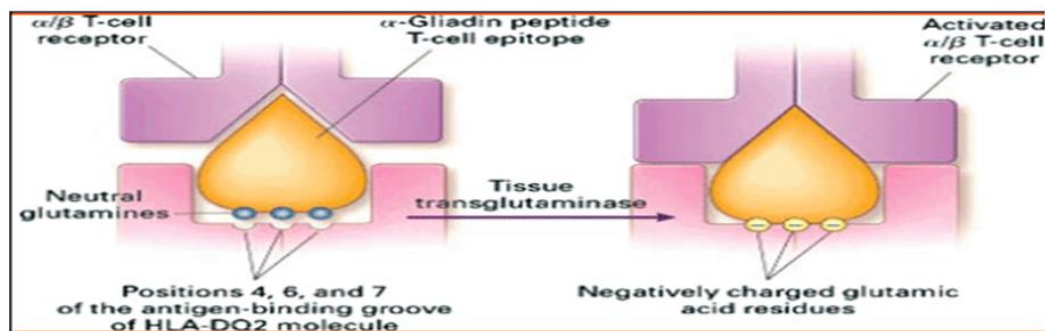


Figure 08 : Formation du complexe CPA-gliadine-cellule T (Picascia *et al.*, 2015).

4-6- Action du complexe CPA-gliadine-cellule T

Le complexe CPA-gliadine-lymphocyte T déclenche 2 types de réactions (figure 9) :

- ❖ D'une part, par la voie de l'immunité innée, les lymphocytes T CD4 induisent un environnement pro inflammatoire activant les lymphocytes T CD8 intra-épithéliaux et les cellules NK responsables de l'apoptose des entérocytes. Les cytokines pro-inflammatoires IL 15 jouent un rôle majeur dans la dégradation de la barrière épithéliale par la destruction

directe des jonctions serrées et indirectement par l'activation de ces lymphocytes T CD8 intra-épithéliaux (Di Sabatino et *al.*, 2012).

- ❖ D'autre part, par la voie de l'immunité acquise activée, les lymphocytes T CD4+ activent les lymphocytes B. Les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps. Les anticorps sont notamment dirigés contre la gliadine, la TG2 et l'endomysium. En parallèle, les lymphocytes T sécrètent des cytokines impliquées dans l'immunorégulation comme l'IL15, les TNF (Tumor Necrosis Factor), les IFN (Interferons) (Barone et *al.*, 2014).

Il s'ensuit une infiltration lymphocytaire intra-épithéliale, une atrophie des villosités et une hypertrophie des cryptes, à l'origine des symptômes de la MC (figure 9). Ainsi, dans la MC, l'ingestion récurrente de gluten est responsable de la dégradation progressive de la muqueuse intestinale qui augmente de plus en plus le passage de la gliadine dans la paroi intestinale et donc sa toxicité. L'état de santé du sujet atteint de MC se dégrade petit à petit (Barone et *al.*, 2014).

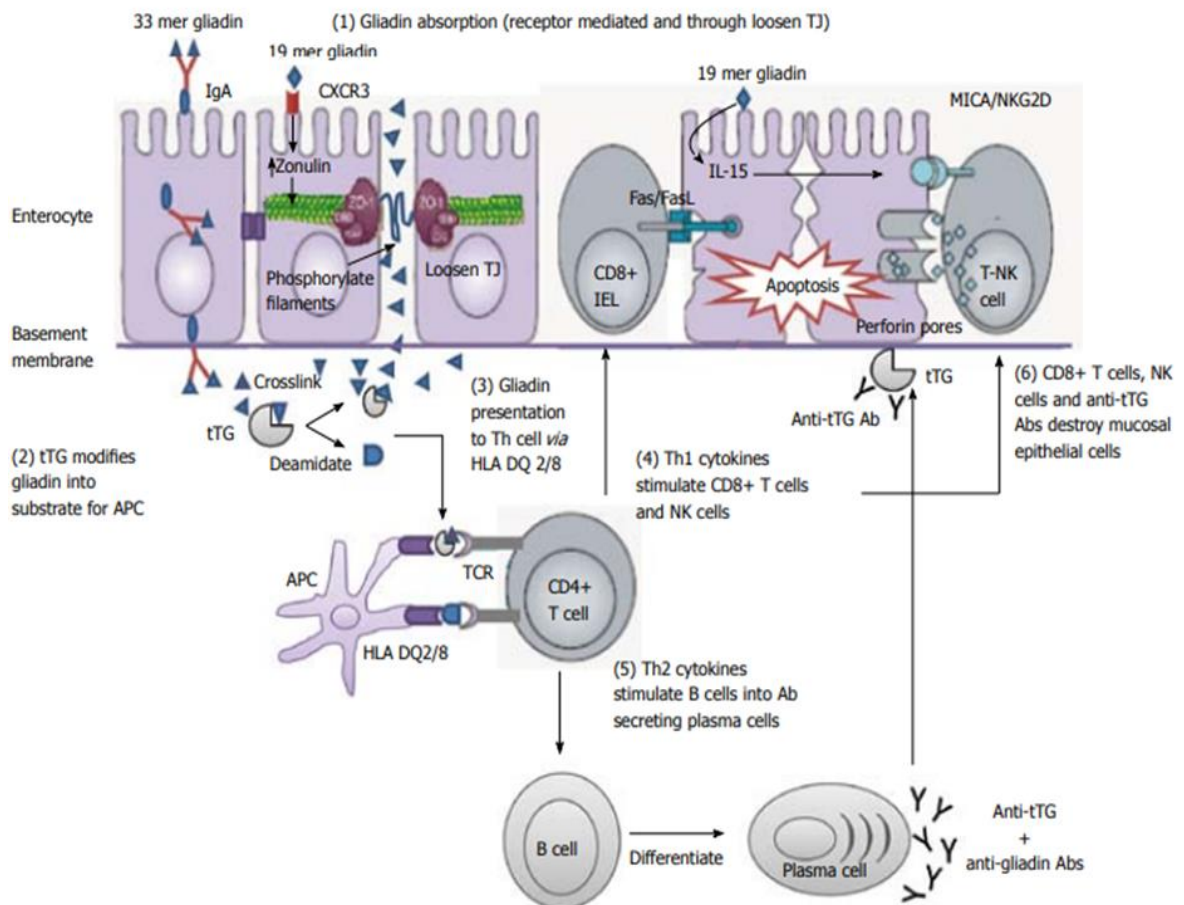


Figure 09 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie connue du gluten (Gujral et *al.*, 2012).

5- Symptômes

Le spectre clinique de la MC est large (tableau 1). Chez les enfants, la forme typique de la maladie est caractérisée par des manifestations gastrointestinales commençant entre 6 et 24 mois, après l'introduction du gluten dans le régime. Les enfants présentent une croissance altérée, une diarrhée chronique, une distension abdominale, une perte et une hypotonie des muscles, un faible appétit et une anxiété avec une perte de poids (Oxentenko, 2008).

La MC atypique est habituellement observée chez des enfants plus âgés et les caractéristiques de la malabsorption sont absentes. Les symptômes peuvent être intestinaux (la douleur abdominale récurrente, la stomatite aphteuse récurrente et la constipation) ou extra-intestinaux. La courte stature et la puberté retardée peuvent être les manifestations primaires chez un enfant autrement en bonne santé. D'autres manifestations communes incluent la fatigue chronique et l'augmentation du niveau d'aminotransférase sérique (Catassi et Fasano, 2008).

Chez les adultes, la maladie peut se présenter avec diarrhée chronique, la distension et la douleur abdominale, la faiblesse et la malabsorption (Peter et *al.*, 2007). Cependant, beaucoup de patients ont peu ou pas de symptômes gastro-intestinaux, tout en présentant des caractéristiques extra- intestinales, comme la dermatite herpétiforme, l'anémie, l'ostéoporose, l'infertilité et des problèmes neurologiques (Alaedini et Green, 2005).

Tableau 01 : Manifestations de la maladie cœliaque (Oxentenko, 2008)

		Caractéristiques cliniques
Gastro-intestinales		Diarrhée ; Stéatorrhée ; Flatulence ; Distension ; Perte de poids ; Anorexie ; Douleur abdominale ; Nausée ; Vomissement ; Constipation ; Stomatite aphteuse
	Biologiques	Anémie ; carence en vitamines ; aminotransférases élevées
Extra-intestinales	Dermatologiques	Dermatite herpétiforme
	Hématologiques	Atrophie splénique
	Musculo- squelettiques	Ostéopénie/ostéoporose ; Ostéomalacie ; Défauts d'émail ; Arthropathie ; Crampes de muscle/tétanie
	Neurologiques	Neuropathie périphérique ; Ataxie ; Epilepsie
	Reproductives	Infertilité ; Puberté retardée
	Psychiatriques	Dépression/anxiété

6- Diagnostic

Pour le diagnostic de la MC, la Société Européenne pour la Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le plan présenté dans la figure 10 (Briani et al. 2008).

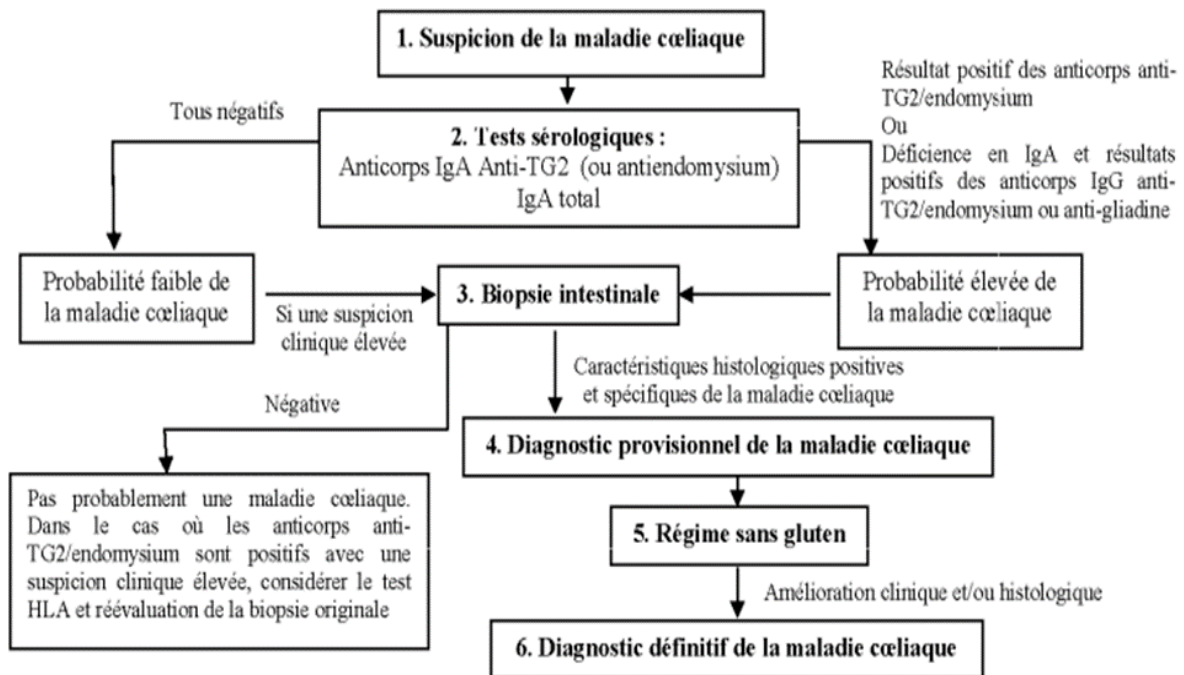


Figure 10 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque (Briani et al., 2008).

6-1- Tests sérologiques

La mise au point de tests sérologiques constitue la plus grande percée dans le dépistage de la MC (Rashid et Lee 2016) :

- *Anticorps anti-gliadine* : ce fut le premier test sérologique mis au point dans les années 1980. En raison de sa sensibilité et sa spécificité relativement faibles, ce test ne doit pas être utilisé pour dépister la maladie cœliaque (Rashid et Lee, 2016).

- *Anticorps anti-endomysium* : le test d'anticorps anti-endomysium est un test très sensible et spécifique pour le dépistage de la maladie cœliaque. Ses inconvénients se résultent par un coût assez élevé nécessitant des techniques d'immunofluorescence (Rashid et Lee, 2016).

- *Anticorps anti-TGt* : en 1997, on a découvert que l'antigène induisant la formation d'anticorps anti-endomysium était l'enzyme anti-transglutaminase tissulaire (TG2). Avec un coût du test peu chuté. La plupart des laboratoires hospitaliers mesurent maintenant les anticorps anti-TGt plutôt que les anticorps anti-endomysium (Rashid et Lee, 2016).

- *Anticorps anti-peptide désaminé de la gliadine (DGP)* : dernière génération des tests sérologiques, ce test n'offre pas beaucoup plus d'avantages que le test des anticorps anti-TGt comme test de dépistage primaire ; mais le test des anticorps antiDGP de type immunoglobuline G (IgG) est légèrement plus sensible que le test des anticorps anti-TGt de type IgG et doit être considéré comme le test de choix chez les patients qui présentent un déficit sélectif en IgA (Rashid et Lee, 2016).

Tableau 2 : Tests sérologiques de dépistage de la maladie cœliaque (Rashid et Lee, 2016).

Antigène	Type d'anticorps	Test	Sensibilité, % (intervalle)	Spécificité, % (intervalle)
<i>Gliadine</i>	IgA	ELISA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	ELISA	80 (42-100)	80 (50-94)
<i>Endomysium</i>	IgA	IFA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	IFA	80 (70-90)	87 (95-100)
<i>Transglutaminase tissulaire</i>	IgA	ELISA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	ELISA	70 (45-95)	95 (94-100)
<i>Peptide déamidé de la gliadine</i>	IgA	ELISA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	ELISA	80 (70-95)	98 (95-100)

IFA—épreuve d'immunofluorescence. Données tirées de Leffler et Schuppan

6-2- Tests histologiques

Les biopsies intestinales représentent conjointement avec une sérologie positive l'étalon pour le diagnostic de maladie cœliaque. En 1992, Marsh a effectué une revue de la sévérité de l'atteinte muqueuse observée chez les patients avec une maladie cœliaque traitée et qui ont été confrontés à des doses croissantes de gluten (Bai et *al.*, 2012).

Une classification modifiée selon Marsh est maintenant couramment utilisée pour diagnostiquer la maladie cœliaque dans la pratique clinique :

- *Stade 0 (Marsh 0)* : muqueuse normale
- *Stade 1 (Marsh I)* : muqueuse normale avec augmentation isolée des lymphocytes intraépithéliaux.

- *Stade 2 (Marsh II)* : augmentation isolée des lymphocytes intra épithéliaux + hyperplasie des cryptes.
- *Stade 3 (Marsh III)* : type classiquement décrit comme «atrophique-hyperplasique» Il existe différents sous-types du stade 3 :
 - *Marsh IIIA*: atrophie villositaire partielle
 - *Marsh IIIB* : atrophie villositaire sub-totale
 - *Marsh IIIC*: atrophie villositaire totale
- *Stade 4* : Hypoplasie des cryptes et atrophie villositaire totale (Gargouri et *al.*, 2017).

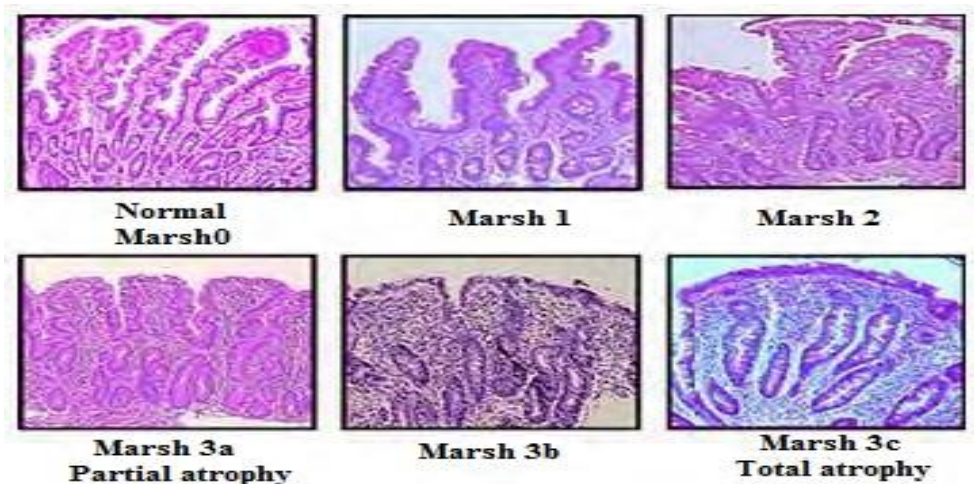


Figure 11 : Système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la MC (Marsh, 1992)

7- Complications

La plupart des recherches identifient la MC comme un désordre multisystémique, ceci signifie qu'il peut avoir un effet sur différents systèmes du corps. Plusieurs complications de la MC peuvent se développer quand la maladie n'est pas diagnostiquée et/ou traitée. Les complications de la malabsorption liée à la MC incluent l'ostéopénie, le retard de croissance chez les enfants, l'anémie et d'autres manifestations des insuffisances nutritionnelles (Catassi et Fasano, 2008).

La prévalence des désordres neurologiques et psychiatriques est augmentée chez les patients présentant la MC. Les complications neurologiques concerneraient 5 à 10% des cas et comprennent l'épilepsie avec calcifications cérébrales (maladie cœliaque dans 50 à 80%), l'ataxie (maladie cœliaque présente dans 13 à 16%), les myopathies, les myélopathies, les neuropathies périphériques, la démence, des leuco-encéphalopathies multifocales progressives. La dépression affecte environ 10% des patients cœliaques en régime normal (Cicarelli et *al.*, 2003).

La prévalence de lésions malignes au cours de la MC est de 5 à 15%. Dans la moitié des cas, ce sont des lymphomes non Hodgkiniens de siège surtout intestinal (Egan et *al.*, 1996), et dans l'autre moitié, des carcinomes épithéliaux ou d'adénocarcinomes (Pennazio, 2005 ; Jadoul, 2006).

Chapitre 02

Gluten

1- Qu'est-ce que le gluten ?

Le gluten, tiré du terme latin glutinum signifiant colle, correspond à un ensemble de protéines présentes à l'état naturel dans le grain de nombreuses céréales. Il est constitué de protéines de réserve du grain, les gluténines et les gliadines, qui possèdent la propriété unique de pouvoir former, après hydratation, une masse cohérente, insoluble et viscoélastique. C'est cette propriété qui lui vaut sa popularité dans l'industrie alimentaire et notamment dans le secteur de la boulangerie/pâtisserie. Le blé dominant le marché mondial des céréales et étant un constituant majeur de notre alimentation, la description du gluten se basera essentiellement sur celle du gluten de blé. Enfin la fraction la plus allergène du gluten de blé correspond aux gliadines et principalement aux ω -gliadines. (Wieser et *al.*, 2007).

2- Généralités, les protéines du grain de blé

À partir de 1907, Osborne s'est intéressé à la classification des protéines du grain de blé et c'est en 1924 qu'il a réparti ces protéines en quatre groupes, en fonction de leur solubilité dans différents milieux : les albumines, solubles dans l'eau ; les globulines, solubles dans les solutions salines ; les gliadines, solubles dans les solutions hydro-alcooliques ; les gluténines, solubles dans une base ou un acide ou des détergents en présence d'un réducteur.

- Ces différentes protéines peuvent être regroupées dans deux groupes principaux :
 - Les protéines métaboliques : les albumines et les globulines (15 à 20% des protéines totales). Ces protéines participent à la formation du grain et à l'accumulation des réserves dans l'albumen (Vensel et *al.*, 2005).
 - Les protéines de réserve : les gliadines (monomériques) et les gluténines (polymériques : les sous unités de gluténine de haut poids moléculaire (SG-HPM) et les sous unités de gluténine de faible poids moléculaire (SG-FPM)) (figure 12).
- On peut également classer ces protéines de réserve en fonction de leur teneur en soufre et constituer ainsi trois sous-groupes (figure 12) (Shewry et Tatham, 1997).
 - Les protéines pauvres en soufre, qui sont exclusivement des protéines monomériques de type ω -gliadine.
 - Les protéines riches en soufre, comprennent les gliadines de type α , β , γ et des sous unités de gluténine de faible poids moléculaire (SG-FPM).

Ces protéines ont la capacité de former des structures polymériques par l'intermédiaire de ponts disulfures. Enfin ce sont ces protéines de réserve : les gluténines et les gliadines, qui constituent ce que l'on appelle les protéines du gluten.

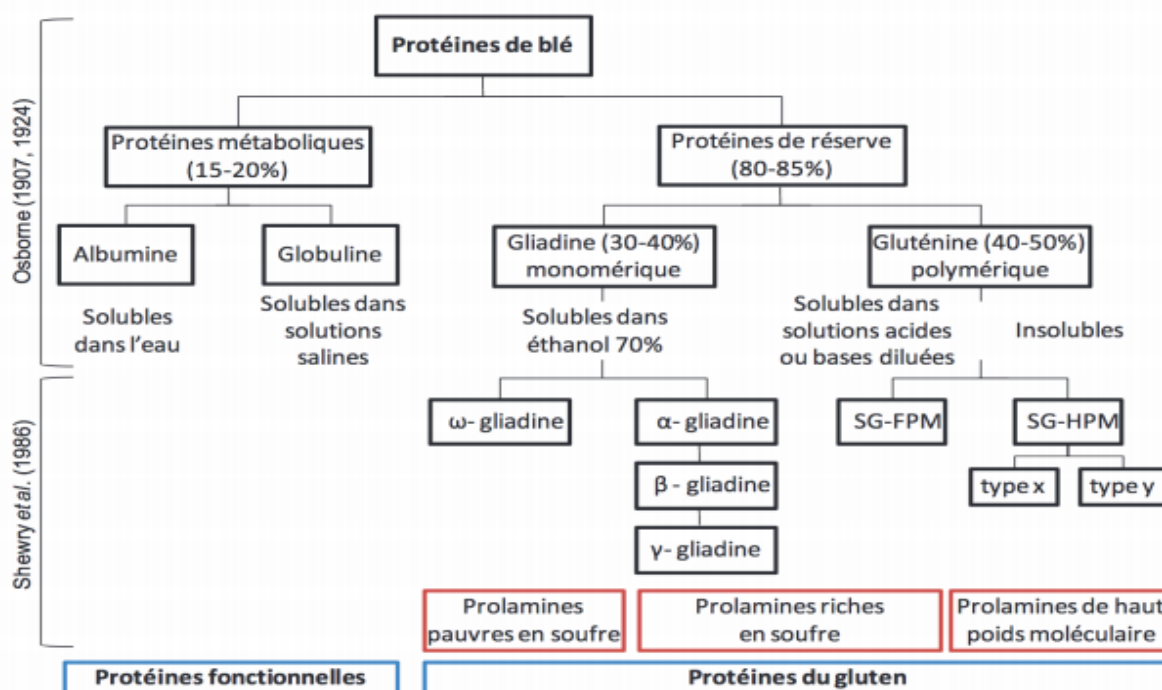


Figure 12 : Classification des protéines du blé. Comparaison des classifications d'Osborne et de Shewry (Shewry et al., 1986).

2-1- Prolamines

- Définition

Les prolamines, constituent une famille de protéines initialement définie par leur capacité à être soluble dans des mélanges hydro-alcooliques. Depuis des protéines non solubles dans les mélanges alcool-eau à l'état natif ont été incluses dans cette famille en raison de leur présence au sein de polymères stabilisés par des ponts disulfures inter-chaînes. Ces protéines ne possèdent pas de propriétés biologiques connues, on sait seulement qu'elles servent de réserve d'azote, de carbone et de soufre pour la plantule au moment de la germination (Shewry et Tatham, 2002).

- Les différentes prolamines selon leur origine

Il s'agit de molécules monomériques présentant un polymorphisme génétique important, ainsi il y aura autant de prolamines que de variétés de céréales. Les différents types de prolamines sont présentés dans le tableau :

Tableau 3 : Différentes prolamines (Saulnier, 2012)

Céréales	Gluten/Prolamine	Taux %
Blé	α , β , γ et ω Gliadine	69
Seigle	Sécaline	30-50
Orge	Hordéine	46-52
Avoine	Avénine	16

-Caractérisation des gliadines

Les gliadines sont caractérisées par une forte teneur en glutamine (35 à 56%) et en proline (17 à 26%) mais une faible teneur en acides aminés basiques (0,1 à 0,7%). Elles peuvent être réparties en quatre groupes : α , β , γ et ω classés par ordre croissant de poids moléculaire et par mobilité décroissante, lors d'un fractionnement sur gel d'électrophorèse en milieu acide (Shewry et Tatham, 2002).

- Structure des gliadines

Les prolamines suivent globalement toutes le même schéma structurel. Elle présente une séquence N-terminale variable composée de 5 à 15 résidus d'acides aminés, des parties répétitives constituées de dodécapeptides (R) et non répétitives (NR) séparées ou non par des zones de polyglutamines (Q) et une partie C-terminal (Shewry et *al.*, 2002).

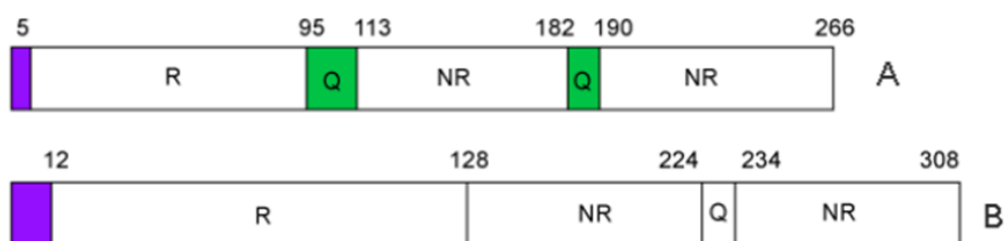


Figure 13 : Représentation schématique de la structure des gliadines α et γ (Bouquelet, 2016). N : domaine à séquence répétitive, NR : domaine à séquence non répétitive, Q : domaine à polyglutamines. A : gliadine α , B : gliadine γ

Les séquences répétitives variables peuvent renfermer jusqu'à 100 résidus d'acides aminés et sont constituées par de nombreux résidus de glutamine, de proline et d'acides aminés hydrophobes. Les séquences répétitives des α/β -gliadines sont des dodécapeptides de type QPQPFPQQPYP qui sont généralement répétés cinq fois et modifiés par la substitution d'un seul résidu. La séquence

répétitive des γ -gliadines est de type QPQQPFP, elle est répétée jusqu'à 16 fois et est entrecoupée de résidus supplémentaires (Wieser, 2007).

Le domaine C-terminal, homologue pour les α/β gliadines et les γ gliadines, est constitué de séquences non répétitives. Il est moins riche en glutamine et proline que le domaine N-terminal. La quasi-totalité des résidus de cystéine (acides aminés soufrés) se trouve au sein du domaine C-terminal, ceux-ci permettent la création de ponts disulfures intra-caténaux (Wieser, 2007).

2-2- Gluténines

Des molécules polymériques, dont la composition diffère de celle des prolamines. Elles possèdent une masse moléculaire importante allant de 500 kDa à 10 000 kDa (Wieser, 2007). Les gluténines peuvent être réparties en fonction de leur poids moléculaires au sein de deux groupes. Les SG-FPM et les SG-HPM. Les SG-FPM, qui représente 20% des protéines du gluten et 60 à 80% des gluténines totales ont une composition en acides aminés proches de celle des gliadines (Shewry et Halford, 2002).

- Structure des gluténines

Les SG-FPM sont apparentées aux gliadines γ , α et β en ce qui concerne leur composition en acides aminés et leur poids moléculaire. De manière similaire, ils possèdent un domaine N-terminal, composé de séquences répétitives riches en glutamine et en proline de type QPQQPFS et un domaine C-terminal, homologue à celui des α , β et des γ gliadines. Ce domaine contient huit cystéines (Wieser, 2007) ; six résidus ont des positions homologues à ceux des gliadines α , β et γ , suggérant la mise en place de ponts disulfures intra-chaîne. Les SG-FPM possèdent la particularité d'avoir deux résidus de cystéine supplémentaires (dans les sections I et IV). Aucune liaison intra-chaîne ne peut se mettre en place au niveau de ces cystéines, probablement pour des raisons d'encombrement stérique. Ainsi, seuls des ponts disulfures inter-chaînes, avec d'autres protéines du gluten, y sont générés.

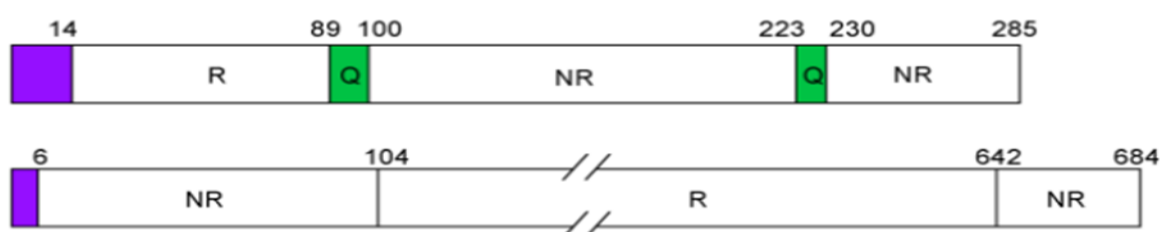


Figure 14 : Représentation schématique de l'organisation des gluténines (Bouquelet, 2016). N : domaine à séquence répétitive, NR : domaine à séquence non répétitive, Q : domaine à polyglutamines. A- Gluténine de faible poids moléculaire, B- Gluténine de haut poids moléculaire

3- Peptides cœliaco-actifs

Les réactions **immunitaires** déclenchées par la MC sont probablement causées par les épitopes avec une courte séquence toxique d'acides aminés qui se lient aux anticorps. Il a été découvert que plusieurs peptides étaient actifs chez les personnes atteintes de la MC et leur présence dans les protéines de gluten a été étudiée. Le 33-mer, un peptide qui contient 33 acides aminés (LQLQPFQQLPYPQQLPYP-QPQLPYPQPQPF) est considéré comme le facteur de contribution le plus important de la MC (Vader et *al.*, 2002). La plupart des peptides semblent contenir une grande quantité de résidus de proline et de glutamine, ce qui leur donne la capacité spécifique de protéger les épitopes contre les enzymes digestifs et d'améliorer l'efficacité des sites de liaison des anticorps. Récemment, il a été découvert que des fractions gluténines de blé pouvaient aussi être nocives pour les personnes atteintes de la MC (Bruins et *al.*, 2015). L'activité toxique la mieux établie concerne la large famille des α - β gliadines et de quelques gluténines, dont la toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine (PT). La nature des peptides responsables des lésions fait l'objet de nombreux travaux et plus de 15 épitopes différents de gluten sont reconnus par les molécules HLA DQ2 ou DQ8 (figure 15) (Sollid et Jabri., 2011).

Principaux peptides du blé stimulant l'immunité adaptative		Peptides toxiques de la gliadine α	
<i>Gliadine α</i>		HLA	
<u>PQPQLPYPQ</u>		DQ2	PGQQQPFPPQQPY (α 31-43)
PFQPQLPY		DQ2	PQPQPFPSQQPY (α 44-55)
FRPQQPYQ		DQ2	LQLQPFQQLPYPQQLP (α 2 57-75)
LQLQPFQQLPYPQQLPYPQQLPYPQPQPF		DQ2	QQYPLGQGSFRPSQQNPQA (α 202-220)
	(33 mer : α 2-57-89)		
<u>QGSFQPSQQ</u>		DQ8	
<i>Gliadine γ</i>			
FPQQPQQPF		DQ2	
PQQSFPQQQ		DQ2	

Figure 15 : Principaux épitopes du gluten (Meresse et *al.*, 2006).

4- Pathologies liées au gluten

En 2012, un consensus sur la classification et la nomenclature des troubles liés au gluten est adopté (Sapone et *al.*, 2012), répertoriant 5 troubles : l'allergie au gluten, la maladie cœliaque, l'ataxie au gluten, la dermatite herpétiforme (DH) et l'intolérance non cœliaque liée au gluten.

L'ingestion de produits contenant du gluten peut entraîner différents états pathologiques d'intensités variables, débutant et se terminant après des périodes de temps elles aussi très variables.

Ces réactions adverses peuvent être des allergies ou des intolérances. Les allergies impliquent une réponse immunologique médiée le plus souvent par les immunoglobulines E (IgE) (on parle alors d'hypersensibilité immédiate) mais pas toujours et nécessitent une exposition préalable à l'allergène. L'intolérance peut impliquer des mécanismes enzymatiques, métaboliques, physiologiques ou psychologiques. (Volta et De Giorgio, 2012).

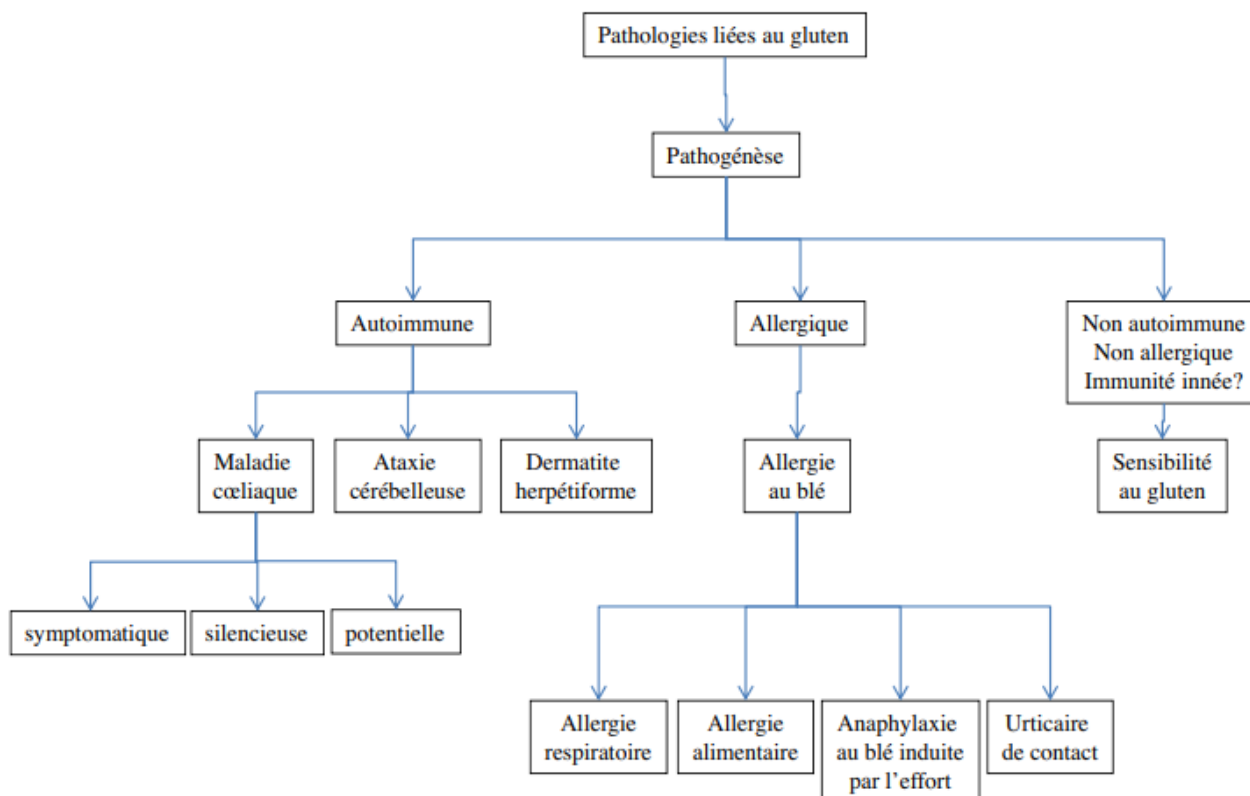


Figure 16 : Nouvelle nomenclature et classification des pathologies liées au gluten proposée par le consensus d'experts de Londres 2011 (Bouteloup, 2016).

5- Régime sans gluten

Le traitement actuel de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten à vie. Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, la normalisation histologique et de prévenir les complications. Le régime sans gluten consiste à supprimer de l'alimentation tous les ingrédients contenant l'une des céréales toxiques : le blé, le seigle et l'orge. Ces céréales seront substituées par d'autres céréales comme le riz ou le maïs (Matysiak-Budnik et al., 2006). La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie et elle varie sûrement d'un patient à l'autre. Mais elle est certainement très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de gluten (10 à 100mg) par jour (Akobeng et Thomas, 2008).

5-1- Définition d'un produit sans gluten

D'après le codex alimentaire de l'Organisation Mondiale de la Santé (Codex Alimentarius), un produit peut être déclaré sans gluten s'il provient :

- d'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique (riz, soja, maïs, sarrasin, millet).
- d'une céréale potentiellement toxique, mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec, soit 10mg de gliadine pour 100g de poids sec.
- d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec (Kemppainen et *al.*, 2009).

5-2- Principe et objectifs d'un régime sans gluten

Le régime sans gluten constitue la pierre angulaire du traitement de la maladie cœliaque et ne sera instauré qu'après avoir posé clairement le diagnostic. (Williamson et Marsh, 2002).

L'objectif du régime sans gluten chez le cœliaque est double. Il vise à corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie et à diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et des complications néoplasiques, notamment le lymphome malin de l'intestin grêle (Megiorni et *al.*, 2009).

5-3- Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten

Doivent être exclus de l'alimentation tous les aliments naturels ou industriels contenant des produits dérivés du blé, du seigle ou de l'orge. Tous les aliments faits à partir de farine de blé, comme le pain, les pâtes, les pâtisseries et ceux dans lesquels de la farine a été ajoutée, tels que charcuterie, condiments, plats cuisinés, conserves doivent donc être éliminés de la nourriture quotidienne. Les produits à base de farine de seigle et d'orge doivent l'être aussi. Le riz et le maïs étant permis, la farine de blé peut être remplacée dans de nombreuses circonstances par la Maïzena ou la farine de riz. L'alimentation peut être normale par ailleurs (Schmitz et Garnier-Lengline, 2007).

Chapitre 03

Nouvelles pistes

thérapeutiques de la

maladie cœliaque

La maladie cœliaque est devenue largement étudiée. Avant l'identification du gluten comme l'agent causal de la maladie cœliaque, un certain nombre de tentatives lourdes ont été faites pour traiter cet état. Par exemple, les corticostéroïdes par voie systémique ont été essayés, mais ils ne sont plus utilisés régulièrement, en raison des effets indésirables qu'ils entraînent (Latorre et Green, 2012).

Le concept d'un régime sans gluten comme un traitement valable pour la maladie cœliaque remonte aux années 1950. Depuis, cette méthode a été la seule approche disponible et efficace. Le strict respect de ce régime permet d'avoir des résultats sur la réduction des symptômes, la récupération de la muqueuse intestinale et permet également de prévenir le développement des complications liées à la maladie cœliaque. Cependant, l'adhésion au régime peut rester insuffisante, car le régime sans gluten est coûteux et particulièrement restrictif dans la mesure où les produits de remplacement sont souvent moins agréables que les aliments contenant du gluten, et ils ont une faible disponibilité. Compte tenu de ces problèmes évidents avec le régime sans gluten, les patients non compliants et atteints de la maladie cœliaque ressentent un besoin de thérapies alternatives pour traiter leur état. Par ailleurs, un petit sous-groupe de patients ayant la maladie cœliaque ne répond pas au régime strict sans gluten, et a donc besoin de traitements supplémentaires (Dewar et *al.*, 2012).

1- Traitements au niveau de la lumière intestinale

1-1- Détoxification alimentaire

Au cours des siècles, on a voulu modifier les caractéristiques des variétés de blé pour l'obtention d'un meilleur rendement de culture, cependant, les conséquences ont été majeures, cela a entraîné une augmentation de la teneur en gluten dans la graine. Pour que les malades cœliaques, puissent consommer des céréales, les chercheurs ont pensé que lors de la culture des céréales, le gluten pourrait être détoxifié. Dans la pratique, cette stratégie exige le développement de souches de graines contenant du gluten sans les protéines qui activent la maladie cœliaque (Spaenij-Dekking et *al.*, 2005).

1-2- Digestion du gluten pendant la production de l'alimentation

Pendant la production de l'alimentation et au cours de l'utilisation de la fermentation du levain pendant la cuisson, la concentration de gluten dans la farine de blé est réduite par les lactobacilles et la levure dans le levain. Aussi des études suggèrent que les produits de boulangerie utilisant la fermentation du levain ne sont pas nocifs pour les patients atteints de la maladie cœliaque (Di Cagno et *al.*, 2004).

1-3- Thérapie orale enzymatique pour la digestion du gluten (des protéases orales)

A cause de sa haute concentration en proline le gluten est résistant à une digestion complète par les enzymes digestives humaines. Le but de cette thérapie orale par les enzymes est d'inactiver les peptides du gluten immunogènes restant dans l'intestin complétant ainsi l'action des enzymes digestives humaines (Castillo et *al.* 2015).

1-3-1- Glutenase PEP

Les propyl endopeptidases ont été considérées comme un mode de traitement potentiel pour la maladie cœliaque, car ils accélèrent la dégradation du gluten en les coupants en tout petits fragments, au niveau d'un acide aminé proline, qui échappent aux lymphocytes. Les PEP sont largement exprimées dans différentes espèces mammifères et microbiennes, y compris humaines. Fait intéressant, le niveau habituel de PEP chez les humains semble être insuffisant pour assimiler les protéines alimentaires dans l'intestin. En revanche, via des PEP microbienne, les espèces de champignons et de bactéries, telles que : *Aspergillus niger*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomas capsulata* et *Myxococcus xanthus* sont capables d'hydrolyser les peptides de gliadine dans diverses conditions *in vitro* et *in vivo* (Gass et Khosla, 2007).

1-3-2- Glutenase AVL003

La cystéine protéinase EP-B2 (endoprotéase) extraite de graines d'orge en germination peut rapidement lyser les peptides du gluten au niveau d'une glycine dans les conditions de pH gastro-intestinal. Des études ont démontré que la pertinence de la cystéine protéinase EP-B2 comme médicament candidat pour la maladie cœliaque réside dans sa stabilité et son activité dans les conditions du tractus gastro-intestinal (Gass et *al.*, 2006 ; Bethune et *al.*, 2006 ; et Bethune et *al.*, 2008).

Etant donné que les propylendopeptidases et l'endoprotéase EP-B2 ont des rôles complémentaires dans la protéolyse des peptides de la gliadine, une stratégie évoquée est d'administrer une combinaison des deux enzymes. Ainsi, ALV003 est un mélange entre l'EPB2 de l'orge et la propyl-endopeptidase de la bactérie *Sphingomonas capsulata*. La phase I des études cliniques avec des échelles de doses a démontré que toutes les doses testées de ce mélange ne possédaient aucun effet indésirable sérieux ni de réaction allergique (Siegel et *al.*, 2012). La phase II indique qu'ALV003 atténue les lésions de la muqueuse intestinale chez les patients cœliaques suivant un régime sans gluten (Lähdeaho et *al.*, 2014).

1-3-3- Glutenase STAN1

L'aspergillopepsine (ASP) et la dipeptidylpeptidase IV (DPPIV), deux enzymes alimentaires. L'ASP provient d'*Aspergillus niger* et la DPPIV d'*Aspergillus oryzae* qui est une peptidase capable de cliver les peptides à résidus de proline. L'utilisation séparément de ces deux enzymes est suffisamment inefficaces, alors qu'ensemble, elles détoxifieraient une quantité modérée de gluten. L'ASP exerce une action non spécifique sur le gluten, elle permet en fait de cliver les grosses protéines en substrats accessibles aux peptidases spécifiques mais son action est limitée lorsque la quantité de gluten devient trop importante. Rentre alors en jeu, le DPPIV qui augmente l'hydrolyse provoquée par l'ASP. Le mélange de l'ASP et le DPPIV est appelé glutenase STAN1. Des études cliniques de phase 2 montrent que STAN1 atténue l'induction des lésions de la muqueuse intestinale et la réponse immunitaire au gluten (Ehren, 2009).

1-4- Polymères séquestrants le gluten

Les nouvelles recherches de traitement pour la maladie cœliaque sont des polymères qui séquestrent le gluten dans la lumière de l'intestin grêle et, ce faisant, préviennent ses effets nocifs en aval. Le BL-7010 est un copolymère synthétique non absorbable de sulfate de styrène avec méthacrylate d'hydroxyéthyle. Ce polymère aurait une forte affinité pour les peptides de gliadine. Son mécanisme d'action proposé est de séquestrer la gliadine intraluminaire et d'empêcher sa décomposition en peptides immunogènes (Alhassan et *al.*, 2019). Il emprisonne le gluten en formant un complexe pour empêcher les enzymes d'y accéder évitant ainsi la production de protéines inflammatoires. Ce polymère a été testé *in vitro* et sur des modèles animaux qui ont montré qu'il permet d'éviter l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes intra-épithéliaux et l'atrophie villositaire (McCarville et *al.*, 2014).

1-5- Probiotiques

Divers micro-organismes sont capables de dégrader ou altérer le gluten, ainsi que des données démontrant un déséquilibre de la microflore (une dysbiose) dans la lumière intestinale des patients atteints de la MC, ont conduit à envisager l'utilisation de probiotiques comme une thérapie non alimentaire de la MC. Les données montrent que les niveaux de *Bifidobacterium* sont plus faibles à la fois dans les fèces et la muqueuse de l'intestin grêle des patients atteints de la MC par rapport à des patients sans MC. Dans des cultures de cellules et des expériences *in vivo* chez l'animal, les bifidobactéries réduisent la gravité des effets toxiques du gluten observés chez les patients avec la maladie cœliaque (Collado et *al.*, 2009)

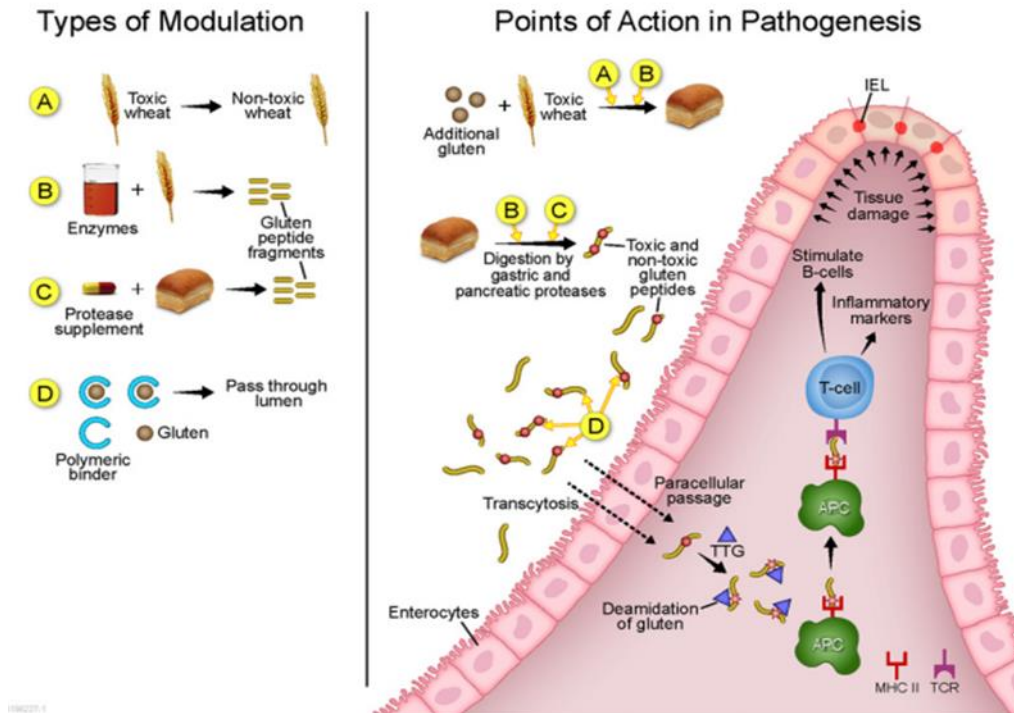


Figure 17 : Stratégies thérapeutiques au niveau de la lamina propria. Sur le côté gauche sont les 4 catégories dans lesquelles le gluten peut être modifié : (A) élimination du gluten par mutagenèse du blé, (B) prétraitement enzymatique des farines de blé, (C) suppléments d'enzymes orales et (D) polymère liants. Sur le côté droit sont les points dans lesquels la pathogenèse de CD que ces 4 catégories agirait. IEL, intraépithélial lymphocyte (Stoven et *al.*, 2012).

2- Effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin

Une des molécules suspectées de contribuer à l'ouverture des jonctions serrées épithéliales est la zonuline, qui a été ensuite renommée préhaptoglobine 2. Les cellules épithéliales intestinales sont censées libérer la zonuline en réponse à la liaison de peptides de gliadine au récepteur de chimiokine CXCR3. Cet engagement de la gliadine avec ce récepteur entraîne l'activation de la voie de la zonuline avec une réduction immédiate de la fonction de la barrière intestinale et le passage de la gliadine dans le compartiment sous-épithélial. La perméabilité paracellulaire accrue provoquée par la zonuline a été proposée comme cible de futurs médicaments indiqués dans la MC. En dehors de la Zonuline, d'autres stratégies existent pour bloquer les effets du gluten au niveau de l'épithélium intestinal (figure 18) (Tripathi et *al.*, 2009).

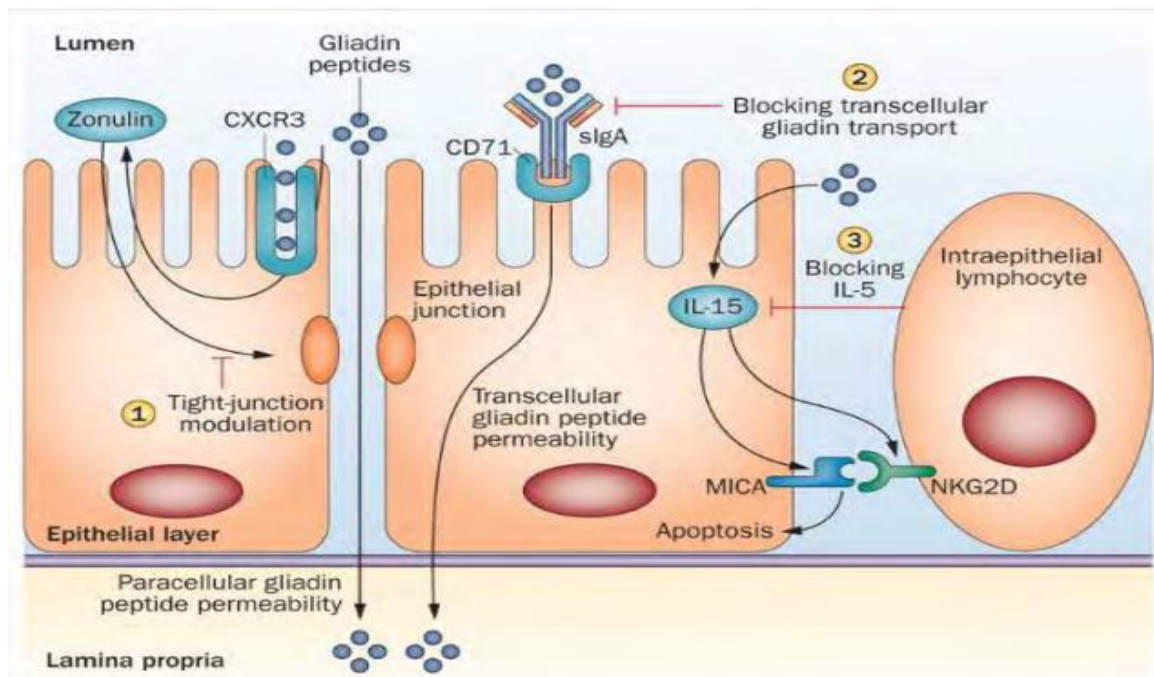


Figure 18 : Suggestions de traitements empêchant les effets induits par le gluten au niveau de l'épithélium de l'intestin : (1) Modulation des jonctions serrées ; (2) Blocage du transport transcellulaire de la gliadine ; (3) Blocage de l'IL-15 (Lammers et *al.*, 2008)

2-1- Larazotide

Larazotide est un octapeptide dérivé de la toxine de la jonction serrée de *Vibrio cholerae* qui contient un motif commun à la zonuline, ce composé empêche l'ouverture des jonctions serrées épithéliales de l'intestin, probablement en antagonisant l'action de la zonuline, et empêche ainsi la perméabilité induite par la gliadine ex vivo et in vivo (Gujral et *al.*, 2012).

2-2- Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine

Il s'agit d'une stratégie encore hypothétique qui consiste à inhiber la translocation de l'IgA anti-gliadine qui se fixe sur le récepteur CD71 à la transferrine par des anticorps anti CD71. Mais cette voie n'a pas encore été explorée (Rauhavirta et *al.*, 2011).

2-3- Inhibition de l'IL-15

L'IL-15 joue un rôle critique dans la pathogenèse de la MC. Sa surexpression ainsi que ses effets pro-inflammatoires conduisent à la dérégulation des lymphocytes intra-épithéliaux qui mène à l'atrophie villositaire (Maiuri et *al.*, 2001). Dans un modèle de souris transgéniques qui surexpriment l'IL-15 dans la lamina propria, les anticorps qui ciblent l'IL15 ont empêché la constitution des lésions intestinales ce qui en fait une thérapie intéressante pour les patients cœliaques. En utilisant des biopsies de l'intestin proximal de patients cœliaques, les anticorps anti IL-15 ont annulé la surexpression des molécules MICA par les cellules épithéliales induite par le

gluten et ont neutralisé l'apoptose des entérocytes. Cela suggère que la thérapie par les anticorps anti IL-15 peut être bénéfique chez les patients cœliaques (Ohta et *al.*, 2002).

3- Traitements dans la lamina propria et ailleurs

L'accès des peptides de la gliadine à la lamina propria, après avoir traversé la couche épithéliale par voie soit paracellulaire ou transcellulaire, induit une forte réponse immunitaire adaptative chez les patients prédisposés à la MC. L'auto-antigène TG2 de MC est facilement exprimé sous la couche épithéliale de la membrane basale même chez les individus sains. TG2 est une enzyme multifonctionnelle et peut catalyser une grande variété de modifications post-traductionnelles des protéines, y compris des jonctions protéine-protéine, une désamidation de la glutamine et l'incorporation d'amines primaires dans les protéines (Villanacci et *al.*, 2009).

3-1- Inhibiteurs de la transglutaminase 2

L'activité catalytique de déamidation du gluten par la TG2 est une étape essentielle pour une bonne présentation antigénique des peptides de la gliadine au système HLA. L'inhibition de cette enzyme est une thérapie potentielle qui pourrait donc atténuer la réponse inflammatoire dans la MC. Le blocage du TG2 peut être une approche prometteuse pour inhiber le processus inflammatoire lors de l'ingestion de gluten. Il existe deux classes essentielles de inhibiteurs de TG2 ; inhibiteurs irréversibles et réversibles. Les inhibiteurs irréversibles forment une liaison covalente stable avec cette enzyme, et ainsi empêcher la désamidation de la gliadine peptides. Les inhibiteurs réversibles sont plus souhaitables pour minimiser les effets secondaires possibles. Deux inhibiteurs irréversibles ont été étudiés : R281 et R283. Le résultat est qu'ils sont capables de diminuer la sécrétion d'IL-15 et de diminuer la prolifération des cellules des (Rauhavirta et *al.* 2013).

3-2- Bloqueurs de HLA-DQ

La présence de l'HLA DQ2 ou DQ8 sur les cellules présentatrices d'antigènes est le facteur génétique le plus significatif dans la prédisposition d'un individu à la MC bien que la présence de ces haplotypes n'est pas suffisante pour le développement de cette maladie. L'inhibition de la fixation du gluten sur les molécules d'HLA DQ2 ou DQ8 représente une stratégie potentielle pour réduire la sévérité des effets toxiques du gluten. Des peptides ont été synthétisés pour cibler la molécule HLA DQ2 comme un analogue du gluten dans lequel les résidus proline sont remplacés par des azidoproline mais les ligands ont montré une efficacité limitée dans la réduction de l'activation des cellules T (Xia et *al.*, 2007).

3-3- Suppression des lymphocytes T

La suppression des lymphocytes T spécifiques de gluten activé, pouvant être réalisée par des anticorps ciblant la molécule CD3, qui est un co-récepteur pour le récepteur des lymphocytes T

(TCR). Les lymphocytes T effecteurs ont un rôle important dans la pathogenèse de la MC et donc leur élimination par la thérapie anti-CD3 pourrait s'avérer efficace comme traitement indépendant de l'alimentation. Il a été fait l'hypothèse que la thérapie anti-CD3 pourrait promouvoir la tolérance orale en induisant l'action des lymphocytes T régulateurs et donc que cette approche pourrait s'avérer bénéfique dans la MC (Abraham *et al.*, 2008).

3-4- Thérapie anticytokine

Thérapies à base d'anticorps monoclonaux, les thérapies anti-TNF et les thérapies anti-IFN- γ ont été suggérées comme agents biologiques appropriés dans le traitement de la MC (Sollid et Khosla, 2011). Indépendamment du fait que les anticorps monoclonaux anti-TNF sont efficaces et largement utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (Neurath et Travis, 2012).

3-5-Ciblage des lymphocytes B

Les thérapies ciblant les lymphocytes B spécifiques ont un bon potentiel pour le traitement de la MC. De précédentes études (Sollid *et al.* 2011) ont démontré un avantage clinique en inactivant les cellules B avec des anticorps anti CD-20 dans le contexte d'autres troubles HLA associés incluant la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque et le diabète de type 1. Comme les cellules B jouent un rôle dans la pathogénie de la maladie cœliaque, puisque des cellules B spécifiques au gluten et à la TG2 ont le pouvoir de présenter les peptides aux lymphocytes T, le récepteur CD-20 fait une cible attirante (Hauser *et al.*, 2008).

3-6- Vaccination

La plupart des approches visant la mise au point de nouvelles options thérapeutiques pour la MC sont basées sur l'inhibition d'un événement néfaste ou d'une succession d'événements délétères spécifiques à la pathogenèse de cette maladie. Néanmoins, d'autres stratégies thérapeutiques ont été testées, comme l'induction de la tolérance par la vaccination (Tye-Din *et al.*, 2010). L'identification des principaux épitopes de gluten reconnus par les lymphocytes T a permis que l'approche par la vaccination soit possible. Les résultats des deux études de phase I suggèrent que Nexvax2[®], démontre une bioactivité pertinente et un des résultats excellents. De plus, les patients traités avec Nexvax2 dans ces essais ont subi une modification de la réponse immunitaire rappelée au gluten sans lésion duodénale apparente. Les résultats indiquent que Nexvax2[®] réduit la réactivité des cellules T spécifiques du gluten à la stimulation dans la MC (Goel *et al.*, 2017).

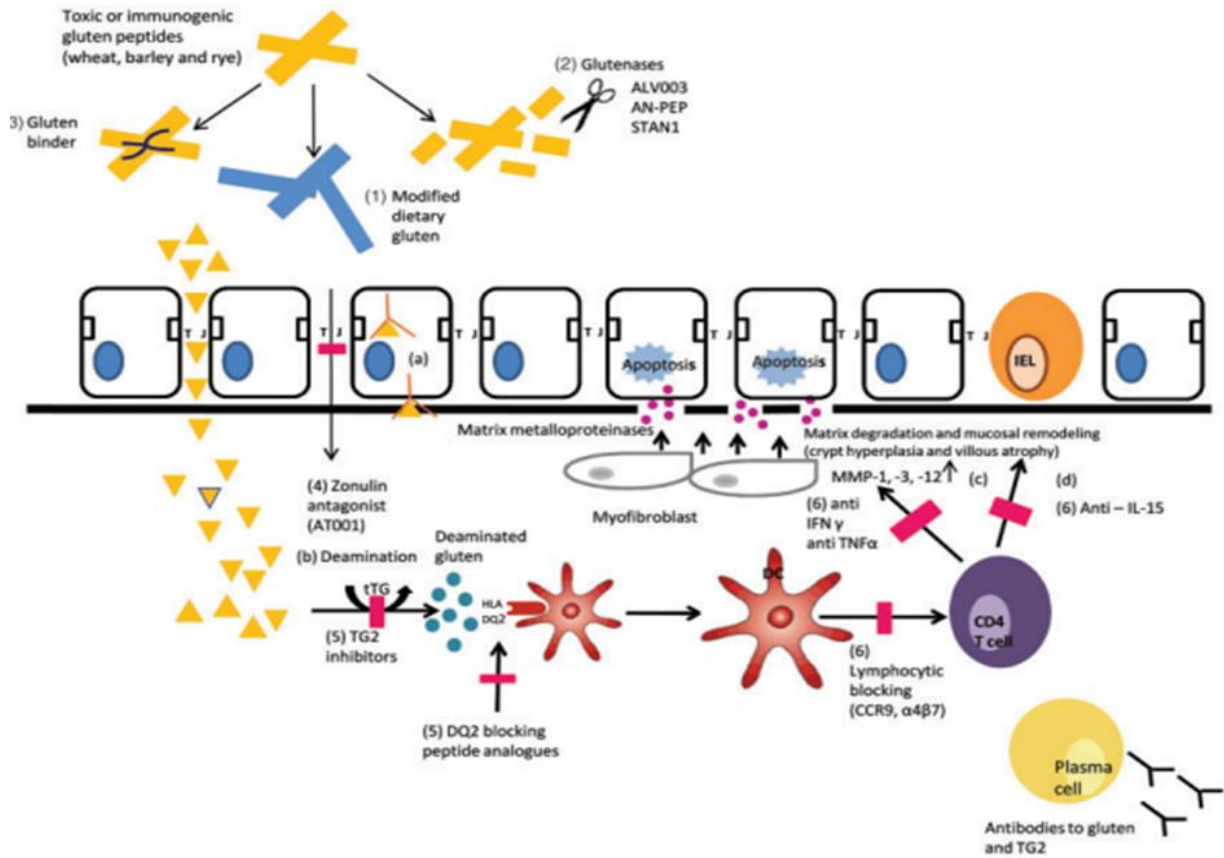


Figure 19 : Pathogenèse de la MC et nouvelles thérapies potentielles (Malamut et *al.*, 2009)

*Méthodologie de
l'étude*

1-Objectif

En l'état actuel des choses, il n'existe aucun outil pharmacologique pour traiter ou pallier à la MC. Cependant, grâce aux avancées dans la compréhension de sa pathogenèse, de nouvelles cibles thérapeutiques ont été identifiées. À l'heure actuelle, le seul traitement efficace consiste à suspendre la consommation de l'agent pathogène, à savoir le gluten. Un régime strict dépourvu de gluten est coûteux et difficile à maintenir par les malades où les produits de remplacement sont souvent moins agréables que les aliments contenant du gluten.

L'objectif de cette étude est d'évaluer des études portant sur les différentes pistes thérapeutiques de la MC qui dépendent, dans la majorité, de stratégies enzymatiques visant à hydrolyser les peptides immunogènes du gluten ce qui faciliterai la vie des malades cœliaques.

2-Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une synthèse des données de la littérature internationale concernant les stratégies utilisées pour hydrolyser les peptides cœliaco-actifs responsables de la maladie cœliaque, puis une analyse des articles concernés a été entreprise :

2-1- Recherche bibliographique

Les bases de données (*Pubmed, Science direct*) ont été explorées de mars à juillet 2020. Les critères d'exclusion suivants ont été suivis :

- Une date de parution antérieure à 2012.
- Les articles en langue autre qu'anglaise.
- Les articles ne disposant pas de résumé.
- Les articles de synthèse.

2-2- Sélection des articles

- Une première lecture sur titre, puis sur résumé.
- Les articles restants et retenus ont été lus en entier afin de statuer sur leur inclusion.

2-3-Analyse des articles sélectionnés

L'analyse a été entreprise tout en précisant :

- L'objectif principal.
- La méthodologie d'étude.
- Les principaux résultats.
- Une Conclusion.

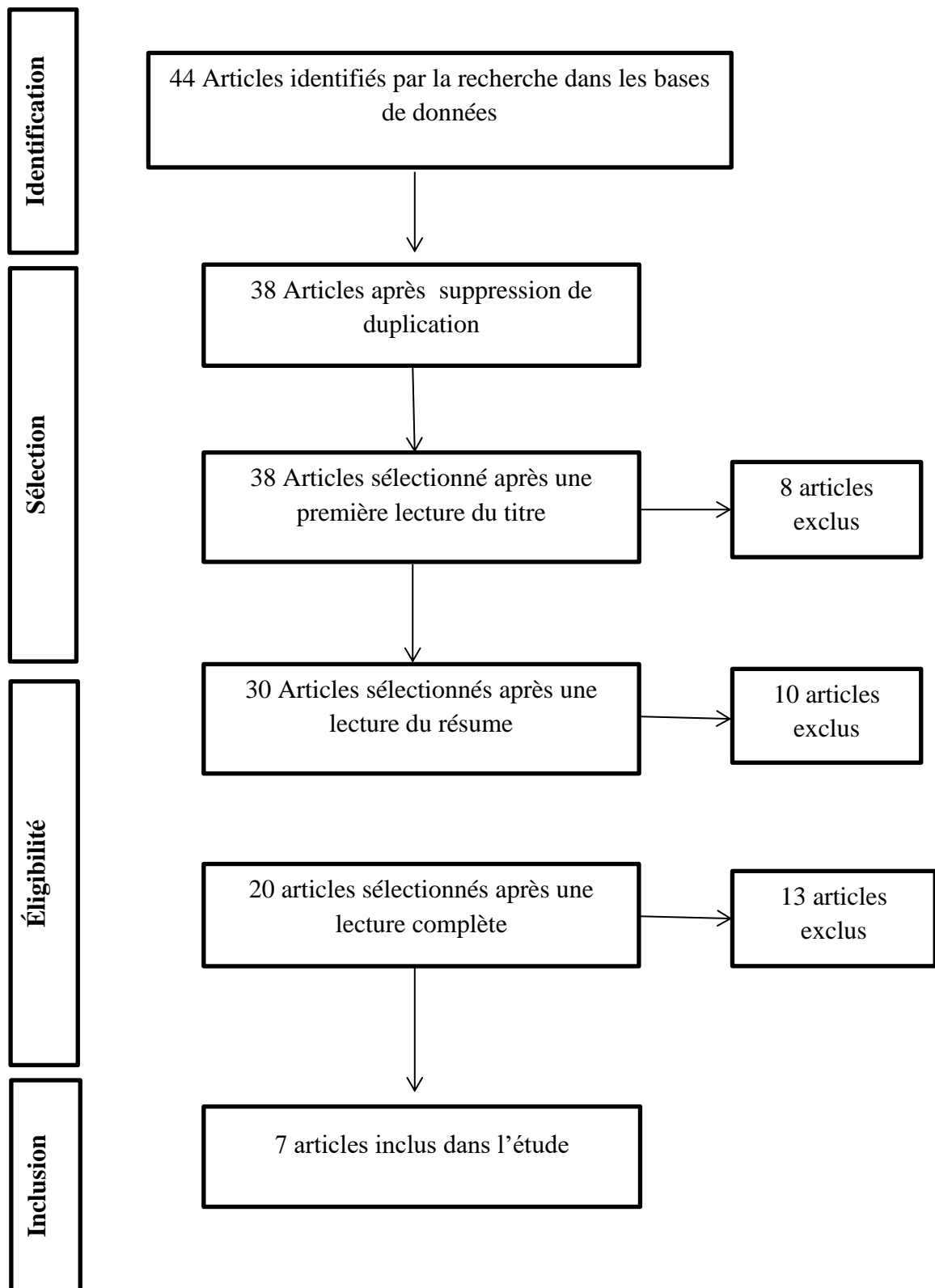


Figure 20 : Schéma présentant les paramètres de recherche et les résultats de sélection

*Résultats de
l'analyse
d'articles*

Notre recherche bibliographique réalisée suivant les critères de recherche identifie un nombre total de 44 articles. Après avoir éliminé les articles en répétition (traitant la même étude), nous avons retenu 7 articles dans la présente étude. La stratégie de recherche est résumée dans la figure 20.

1. Article de König et al., 2017

Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger* derived enzyme in a complex meal setting

Objectif : Tester l'efficacité de prolyl-endoprotéase extraite d'*Aspergillus niger* (AN-PEP) administré sous forme de comprimés à dégrader le gluten pris dans le cadre d'un repas physiologique.

Méthode : 18 sujets sensibles au gluten ont consommé une bouillie d'avoine contenant 0,5g de gluten avec deux comprimés contenant une dose élevée, une dose faible d'AN-PEP et un placebo au début de la consommation de bouillie. Le contenu gastrique et duodénal a été prélevé par aspiration avant (-15 min) et 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150 et 180 minutes après la consommation. L'épitope de gluten a été caractérisé à l'aide du test ELISA.

Résultats : Les résultats montre qu'une faible ou une forte dose d'AN-PEP sous forme de comprimés réduit considérablement les concentrations de gluten dans l'estomac ainsi que dans le duodénum par rapport au placebo. Dans l'estomac, les concentrations de gluten ont été réduites de 88% à la dose élevée, et de 86% à la faible dose par rapport au placebo. Dans le duodénum, les taux de gluten ont été réduits de 56% à la dose élevée et de 48% à la faible dose par rapport au placebo. Aucune différence n'a été remarquée entre la faible et la forte dose d'AN-PEP. Il est donc difficile de conclure une dose optimale enzyme/ gluten.

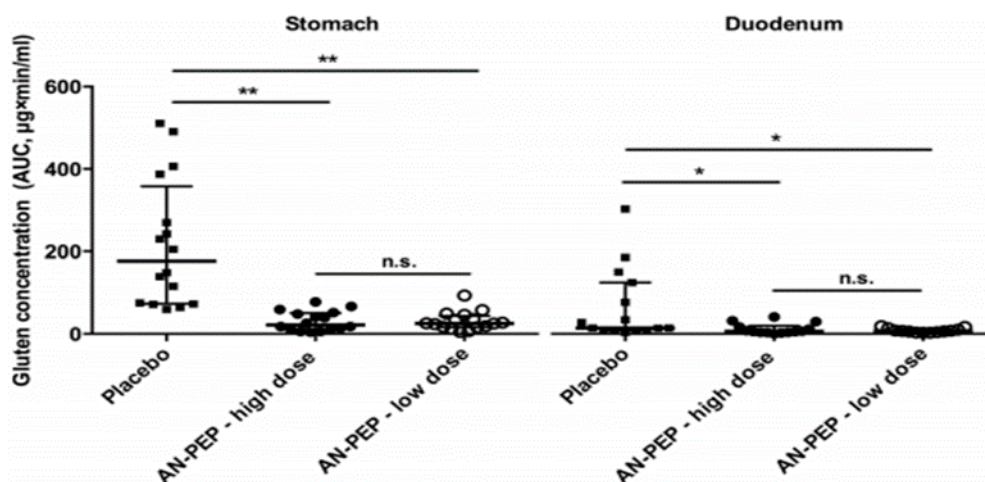


Figure 21 : Valeurs de l'aire sous la courbe 'ASC' (0–180min) des concentrations de gluten dans l'estomac et le duodénum. Partitions tracées individuellement pour les valeurs l'ASC (0–180min) avec des barres en noir indiquant la plage médiane et interquartile. Les deux doses ; élevée et faible d'AN-PEP ont considérablement abaissé les concentrations de gluten dans l'estomac et dans le duodénum, par rapport à l'administration de placebo.

Conclusion : L'endoprotéase extraite d'*Aspergillus niger* (AN-PEP) est efficace pour la dégradation du gluten en petites quantités dans le cadre d'un repas complexe dans l'estomac et le duodénum d'au moins 50%. L'utilisation de cette enzyme n'est pas destinée à remplacer le régime sans gluten mais elle est efficace pour aider le système digestif contre les attaques du gluten.

2. Article de Francavilla et al., 2017

Selected Probiotic Lactobacilli Have the Capacity to Hydrolyze Gluten Peptides during Simulated Gastrointestinal Digestion

Objectif : Étudier la capacité des probiotiques lactobacilles à hydrolyser les peptides immunogènes du gluten.

Méthode : Les dix souches de probiotiques lactobacilles ayant les activités peptidases (Aminopeptidase de type N, proline iminopeptidase, prolyl endopeptidyl peptidase, Tripeptidase, prolidase, prolinase et dipeptidase) les plus élevées ont été sélectionnées et incubées avec le peptide gliadine 33-mer pendant 24h à 37°C. Les peptides ont été évalués par chromatographie liquide de haute performance en phase inverse (RP-HPLC) au début et à la fin de l'incubation.

Résultats : le peptide 33-mer a été complètement hydrolysé par les cellules des dix souches sélectionnées.

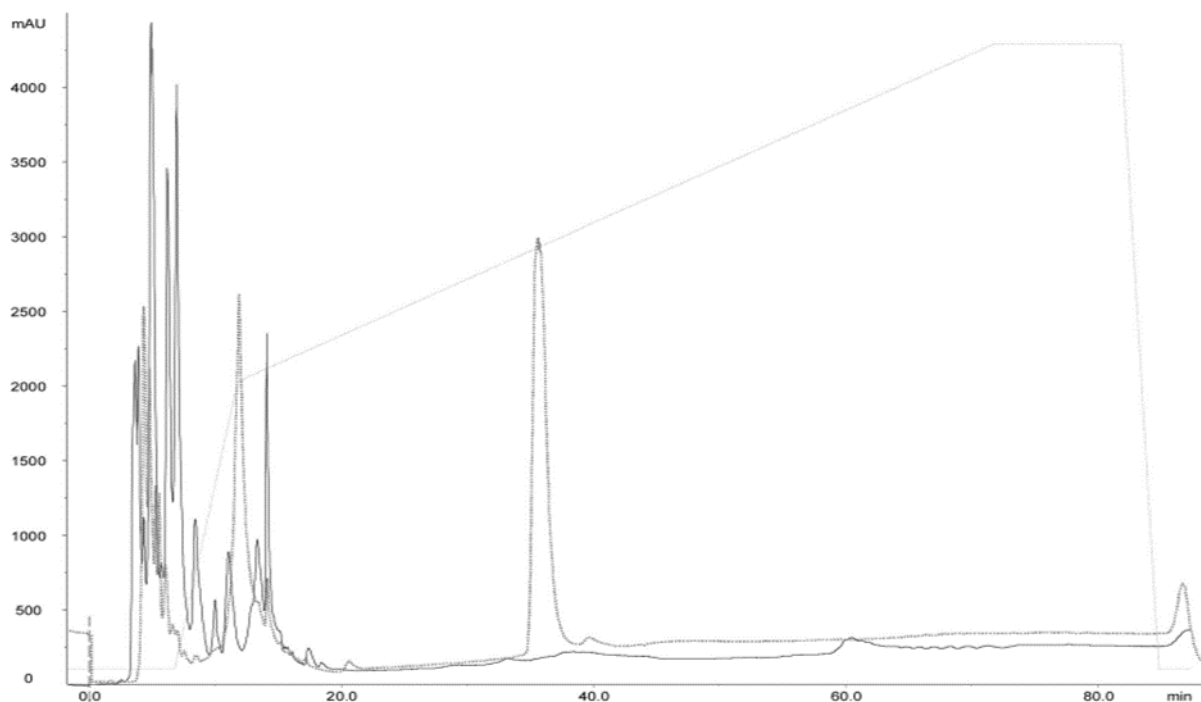


Figure 22 : Hydrolyse du peptide 33-mer par 10 lactobacilles (10^9 CFU/ml) (*Lactobacillus casei* BGP93; *Lactobacillus bulgaricus* SP5; *Lactobacillus paracasei* LPC01 et BGP2; et *Lactobacillus plantarum* BGP12, LP27, LP35, LP40, LP47 et SP1). La RP-HPLC a été utilisée pour analyser 750 ppm (partie par million) du peptide 33-mer avec des probiotiques lactobacilles au début de l'incubation (ligne grise) et après 24 h d'incubation (ligne noire) à 37°C.

Conclusion : Les souches de lactobacilles probiotiques sélectionnées ont le potentiel d'hydrolyser les peptides immunogènes du gluten au cours des troubles gastro-intestinaux.

3. Article de Syage et *al.*, 2017

Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet

Objectif : étudier l'effet de différentes doses de latiglutenase chez des patients symptomatique de la MC.

Méthode : 398 patients symptomatiques de MC ont été sélectionnés après un RSG (régime sans gluten) pendant au moins un an avant le traitement. Les patients ont été traités pendant 12 semaines avec un placebo et avec des doses définies de latiglutenase (150 mg, 300 mg, 450 mg, et 900 mg) administrées par voie orale 3 fois par jour. Les symptômes cœliaques (la constipation, la diarrhée, la nausée, douleurs abdominales, la fatigue et les ballonnements) ont été enregistrés quotidiennement puis analysés.

Résultats : Un avantage symptomatique dose-dépendant de la latiglutenase a été observé chez les patients séropositifs mais non séronégatifs. Les douleurs abdominales et les ballonnements montrent une amélioration chez les patients (figure 23). Une amélioration de la fatigue et la gravité et la fréquence de la constipation étaient généralement observée en fonction de la durée du traitement et aucune amélioration de la nausée et la diarrhée n'a été observée (figure 24).

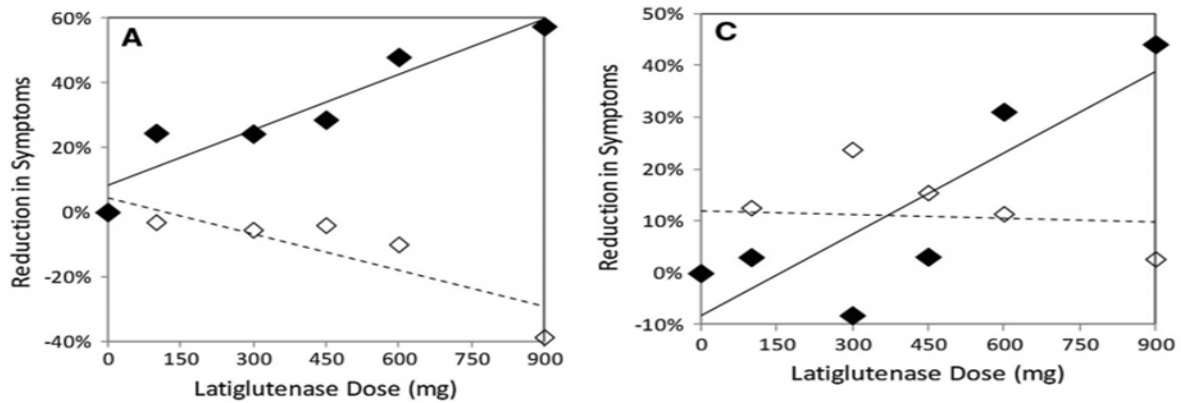


Figure 23 : Dépendance à la dose de traitement à la latiglutenase pendant 12 semaine sur la gravité des douleurs abdominales (A) et ballonnements (C) chez les patients atteints de la MC ; séropositifs (diamants pleins) et séronégatif (diamants ouvert).

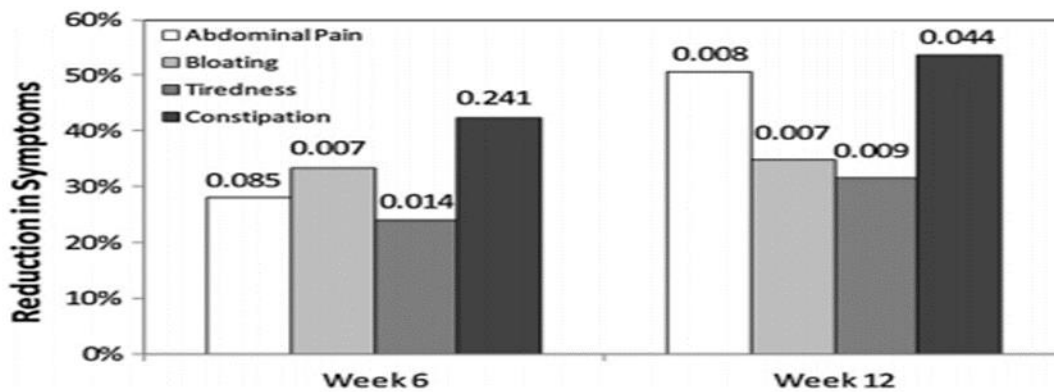


Figure 24 : Dépendance temporelle du traitement à la latiglutenase (combinaison entre les patients ayant administré 600mg et 900 mg du traitement) sur la gravité des douleurs abdominales, des ballonnements, de la fatigue et la constipation chez les patients séropositifs atteints de MC.

Conclusion : La latiglutenase a amélioré les symptômes de la MC chez les patients séropositifs.

4. Article de Lähdeaho et al., 2014

Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients with Celiac Disease

Objectif : étudier la capacité d'ALV003, un mélange de 2 protéases recombinantes spécifiques au gluten, à protéger les patients atteints de la MC contre les lésions de la muqueuse intestinale induites par le gluten.

Méthode : une dose optimale quotidienne de 2 g du gluten a été envisagée pour l'étude d'intervention. Quarante et un patients adultes ont été sélectionnés puis recrutés en 2 groupes ; un groupe de 20 patients traité par ALV300 et un groupe de 21 patients par placebo avec une provocation de la dose quotidienne du gluten pendant 6 semaines chaque jour. L'endoscopie gastro-intestinale supérieure avec des biopsies de la muqueuse duodénale ont été réalisées au début et à la fin du défi de gluten (6 semaines). Le rapport entre la hauteur des villosités/profondeur de cryptes et la densité des lymphocytes intraépithéliaux ont été déterminés.

Résultats

Le rapport entre la hauteur des villosités/profondeur de cryptes VH: CrD moyenne était de 2,8 dans les deux groupes. Après 6 semaines d'exposition au gluten, les biopsies post-traitement ont montré une diminution statistiquement significative de la médiane VH : CrD à 2,0 chez le groupe placebo. Le groupe d'ALV003 n'a montré aucune détérioration de muqueuse significative (VH : CrD = 2,7à) (figure 25A).

Les densités moyennes des cellules TCD3+ (cellules/mm) des groupes ALV003 et placebo étaient similaires. Après 6 semaines de provocation par le gluten, la densité des lymphocytes TCD3+ post-traitement » dans le groupe traité par placebo était significativement élevée par rapport à la référence, par contre le changement de la densité moyennes de cellules TCD3+ dans le groupe ALV003 n'étaient pas statistiquement différent de la référence (figure 25B).

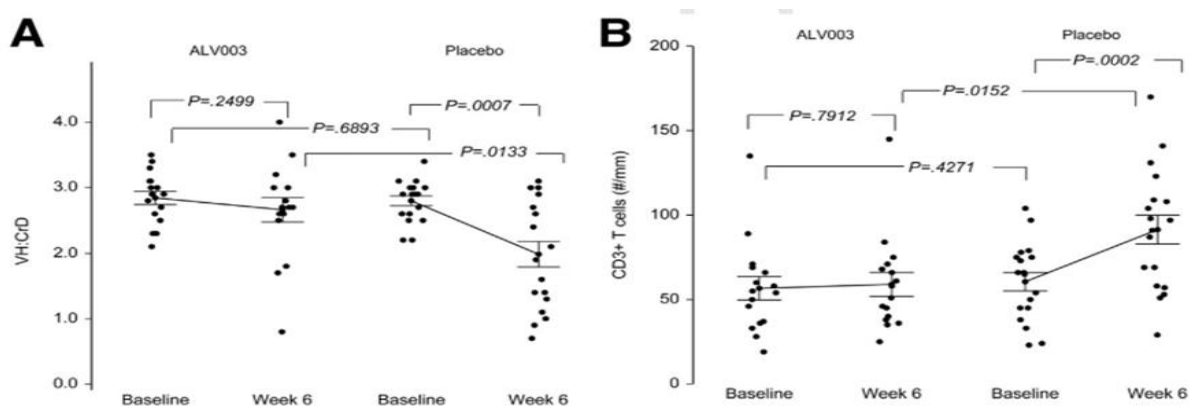


Figure 25 : Biopsie de la muqueuse duodénale : (A) VH : CrD, (B) cellules TCD3+ chez les patients atteints de la MC à long terme de RSG à la base et après 6 semaines de défi du gluten (2g / jour).

Conclusion : L'ALV003 capable est d'atténuer les petites lésions de la muqueuse intestinale induites par le gluten chez les malades cœliaques.

5. Article de Rauhavirta et *al.*, 2013

Are Transglutaminase 2 Inhibitors Able to Reduce Gliadin-Induced Toxicity Related to Celiac Disease? A Proof-of-Concept Study

Objectif : évaluer la capacité des deux inhibiteurs de la TG2 ; R281 (imperméables aux cellules) et R283 (perméable aux cellules) à prévenir les effets toxiques de la gliadine *in vitro* et *ex vivo*.

Méthodes

1-*In vitro* : des cellules épithéliales intestinales Caco-2 ont été incubées pendant 24h avec la gliadine digérée par les peptides-tryptiques (PT-gliadine) (1 mg/ml), en présence, en absence d'inhibiteurs de TG2 (R281 et R283) et avec PT-BSA (1 mg/ml). Afin de visualiser le réarrangement du cytosquelette d'actine, les cellules ont été colorées par l'isothiocyanate de fluorescéine.

2-*Ex vivo* : des biopsies de la muqueuse de l'intestin grêle de huit patients atteints de MC ont été réalisées lors d'une endoscopie gastro-intestinale. Pour chaque biopsie, trois cultures ont été réalisées : une biopsie avec du milieu de culture seul, une culture avec du PT-gliadine et une culture avec du PT-gliadine + l'inhibiteur TG2 R281. Les échantillons ont été incubés avec un anticorps primaire, anti-CD25, anti-FOXP3 à 37°C pendant 30 min. Les densités des cellules TCD25+ ont été calculées, le nombre de lymphocytes FOXP3+ a été précisé et les résultats sont exprimés en pourcentages.

Résultats : Les inhibiteurs de la TG2 R281 et R283 réduisent le réarrangement du cytosquelette induit par la gliadine dans les cellules Caco-2. L'inhibition de TG2 peut également contrer l'augmentation de la densité des cellules TCD25+ et FOXP3 induite par la gliadine dans la lamina propria.

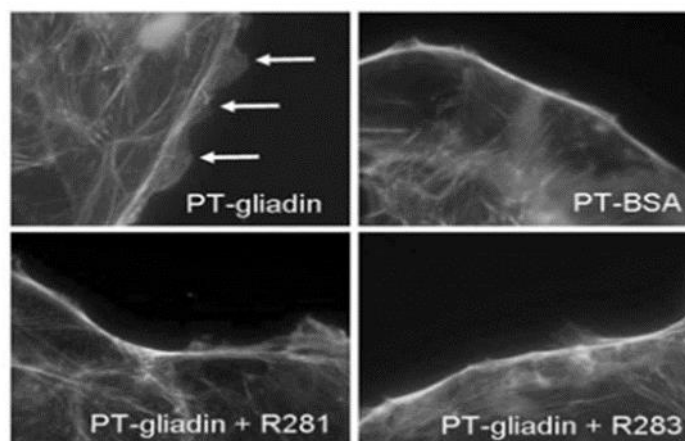


Figure 26 : Images représentatives de la membrane d'actine ébouriffant (flèches) dans les cellules Caco-2. PT ; pepsine-trypsine digérée, BSA ; albumine de sérum bovin et les inhibiteurs de la transglutaminase 2 (TG2) R281 et R283.

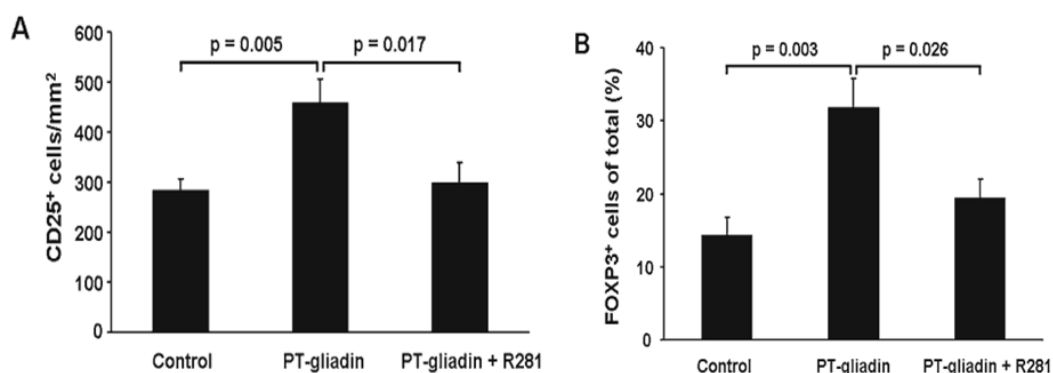


Figure 27 : (A) Modulation de la production des cellules TCD25+ après incubation avec PT-gliadine et inhibiteur R281 de TG2 , (B) Le pourcentage des cellules T régulatrices FOXP3 positives dans les biopsies traitées avec PT-gliadine et en présence de R281

Conclusion : Les inhibiteurs de TG2 ; R281 et R283 sont capables de réduire les effets nocifs induits par le gliadine *in vitro* et *ex vivo*. Ce résultat peut conduire au développement d'une nouvelle approche thérapeutique pour la MC.

6. Article de Wei et al., 2016

Identification of food-grade subtilisins as gluten-degrading enzymes to treat celiac disease

Objectif : Isoler des enzymes de *Rothia mucilaginosa*, un colonisateur naturel de la cavité buccale, et tester sa capacité à hydrolyser les épitopes immunogènes du gluten.

Méthode : Des gliadines mixtes ou les peptides 33-mères ont été incubés avec l'enzyme R mep (propyl endopeptidase isolée de *Rothia mucilaginosa*) et la subtilisine A (chacune à 57 g / ml). Des aliquotes d'échantillons de 100 µl ont été enlevés et bouillis à différents temps (t= 0min, t= 15min,

t= 30min et t= 2h). La dégradation des gliadines a été évaluée par SDS-PAGE et la dégradation des peptides 33-mères a été déterminée par HPLC en phase inverse.

Résultat : l'enzyme R mep dégrade rapidement les gliadines mixte en 15min d'incubation et termine la dégradation du peptide 33-mères en moins de 30min d'incubation (figure 28A et B). La subtilisine A dégrade les gliadines plus rapidement, avec une dégradation presque complète dans l'échantillon en $t_0= 0$ min (figure 28A). Cependant, le peptide 33-mère n'était pas clivé de manière aussi efficace. Après 2 h d'incubation, le peptide 33-mer résiduel est resté (dégradation de 74%; figure 29B).

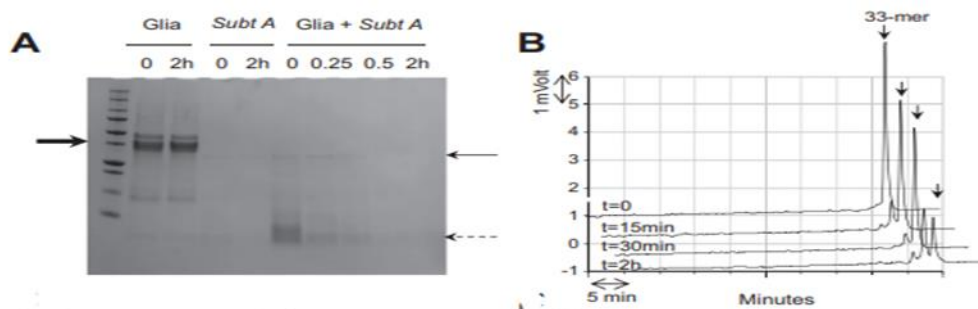


Figure 28 : Dégradation des gliadines mélangées par Rm et suppression des épitopes immunogènes.

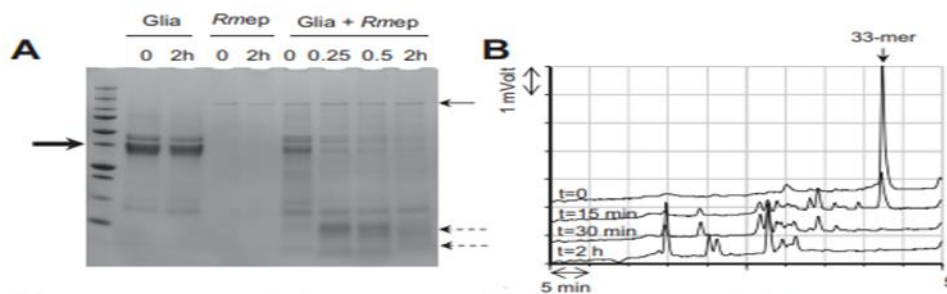


Figure 29 : Dégradation des gliadines mélangées par la subtilisine A et suppression des épitopes immunogènes.

Conclusion : Cette étude a identifié *Rothia mucilaginosa* comme une nouvelle source d'enzymes de dégradation de gluten pour le traitement de la MC.

7. Article de Pinier et al., 2012

The Copolymer P(HEMA-co-SS) Binds Gluten and Reduces Immune Response in Gluten-Sensitized Mice and Human Tissues

Objectif : Etudier l'effet du poly (hydroxyethyl methacrylate-co-styrene sulfonate) ((P(HEMA-co-SS)) sur la gliadine chez des souris sensibilisées au gluten et dans des biopsies intestinales de patientes atteints de la MC.

Méthode

- 1- Des souris HLA CD4/DQ8 sensibilisées au gluten sont divisés en deux groupes ; traité et non traité. Le groupe non traité est composé de souris gavé avec du : gluten/BSA/amidon. Pour le groupe traité, les souris sont gavées d'abord avec P (HEMAco-SS) et ensuite avec du gluten/BSA/amidon. Des souris non sensibilisées gavé avec du BSA et de l'amidon sont utilisées comme des témoins. Les quantités d'IL10 et TNF α sont déterminées par ELISA à partir du surnageant de cultures des splénocytes après incubation avec PT-gliadine. Des coupes transversales du jéjunum ont été recueillies, fixées dans du formol 10%, puis incorporées dans de la paraffine et colorées avec H&E (Hématoxyline-éosine) pour l'évaluation histologique. La mesure des rapports villosités/crypte est effectuée à l'aide de la microscopie optique.
- 2- Des échantillons de biopsies intestinales de patients cœliaques sont traités suivant 4 conditions différentes comprenant soit ; du milieu seul (contrôle), de la P-gliadine, du P (HEMA-co-SS) et de la gliadine + P (HEMA-co-SS). Les niveaux d'IL10 et TNF α sont déterminés par ELISA.

Résultat

- L'administration de P(HEMA-co-SS) avant le mélange du gluten conduit à une sécrétion d'IL10 plus prononcé (figure 30A). Le TNF α a été augmenté chez les souris sensibilisées au gluten et non traitées par rapport aux témoins non sensibilisées. L'administration de P (HEMA-co-SS) avant le défi du mélange du gluten réduit la sécrétion de TNF α (figure 30B).
- L'exposition au gluten induit une diminution du rapport villosités/crypte de ($5,96 \pm 1,23$) pour le groupe témoin négatif à ($2,58 \pm 0,43$) pour le groupe du gluten ; figure 31A et B). L'entéropathie chronique induite par le gluten a été atténuée lors de l'administration de P(HEMA-co-SS) (rapport villosités/crypte; $4,89 \pm 1,51$) (figure 31C).
- L'addition de P-gliadine dans le milieu a augmenté la production de TNF α et d'IL10, alors que l'incubation des échantillons de biopsie avec P-gliadine/mélange de P(HEMA-co-SS) avaient tendance à réduire le TNF- α , tandis que les concentrations d'IL-10 est restée inchangée (figure 32).

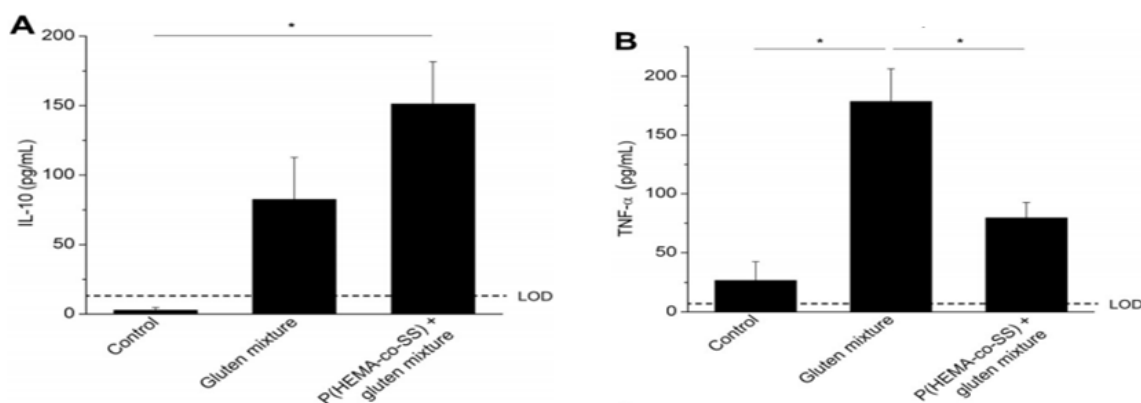


Figure 30 : Modulation de la production de cytokines dans du surnageant de culture de splénocytes après incubation avec PT-gliadine : (A) IL-10, (B) TNF.

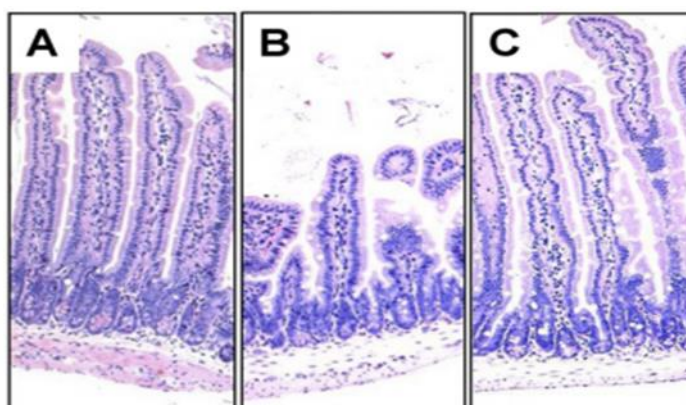


Figure 31 : Images représentatives d’une section de jéjunum colorées avec H&E des divers groupes observés par microscopie optique; (A) Témoins: souris non sensibilisées gavées avec du BSA et de l’amidon, (B) Groupe de mélange de gluten: souris sensibilisées au gluten gavées avec du gluten de blé / BSA / amidon, (C) P (HEMA-co-SS) mélange de gluten groupe (groupe de traitement): souris sensibilisées au gluten gavées d’abord avec P(HEMA-co-SS) et ensuite avec du gluten de blé / BSA / amidon.

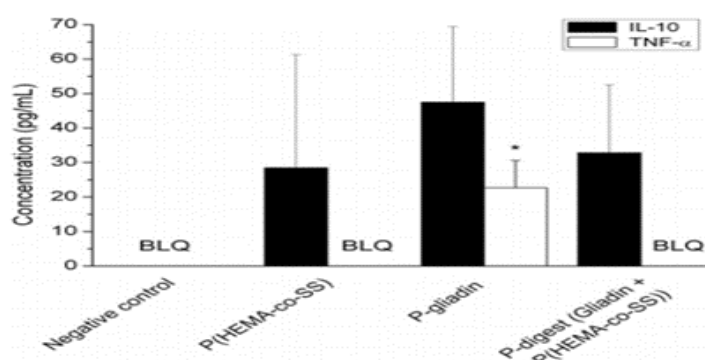


Figure 32 : Modulation de la libération des cytokines IL-10 et TNFα par les biopsies des patients cœliaques.

Conclusion : Le copolymère P (HEMA-co-SS) atténue la réponse immunitaire au gluten dans un aliment mélangé chez les rongeurs. Il pourrait être utilisé pour empêcher ou réduire les troubles induits par le gluten chez l'homme.

*Discussion et
synthèse générale*

L'importance de développer des thérapeutiques alternatives à la diététique pour le traitement de la MC se justifie par le nombre de diagnostic croissant pour cette pathologie, par les difficultés de l'observance du régime sans gluten et ses inconvénients que ce soit en termes de goût ou du coût élevé de ces produits. Aujourd'hui nous bénéficions d'un large éventail de thérapies en étude cliniques ou précliniques.

Grâce aux avancées dans la compréhension de la pathogenèse de la MC, différentes approches ont été développées dans le but de détoxification du gluten: une thérapie orale enzymatique visant à hydrolyser les peptides toxiques de gluten, une thérapie reposant sur la séquestration luminale du gluten par des polymères ou une thérapie par des inhibiteurs de la transglutaminase 2. Dans ce contexte, nous allons comparer et discuter quelques études ayant pour but la détoxification de gluten.

1-Thérapie orale enzymatique

Le but de cette thérapie est d'inactiver les peptides du gluten immunogènes restant dans l'intestin complétant en utilisant une enzyme (protéase) ou un mélange d'enzymes de différentes sources (végétales et microbiennes). Les enzymes les plus étudiées sont de la famille des propyl-endopeptidases. Ces enzymes sont résistantes aux protéases digestives et leur pH optimum est compatible avec celui retrouvé dans l'estomac.

L'étude de König et *al.* (2017) a montré que l'enzyme prolyl endoprotéase dérivée d'*Aspergillus niger* (AN-PEP) est capable de digérer le gluten en petites quantités dans l'estomac et le duodénum à un taux de 50%. Une faible ou une forte dose d'AN-PEP réduit les concentrations de gluten de façon similaire.

Francavilla et *al.* (2017) ont rapporté qu'un groupe des probiotiques épilactobacilles hydrolyse efficacement, grâce à son activité peptidase, les peptides immunogènes du gluten au cours des troubles gastro-intestinaux.

Syage et *al.* (2017) ont signalé dans leur étude que l'enzyme latigluténase améliore les symptômes induit par le gluten chez les patients cœliaques.

Une étude de Lähdeaho et *al.* (2014) a prouvé que l'ALV003 ; un mélange de 2 protéases recombinantes (cystéine endoprotéase, EP-B2, dérivée de l'orge et prolyl- endopeptidase de la bactérie *Sphingomonas capsulate* (SC-PEP)) spécifique au gluten, peut atténuer les petites lésions de la muqueuse intestinale induites par le gluten chez les patients atteintes la MC, lorsqu'il est administré par voie orale.

L'étude de Wei et *al.* (2016) a rapporté que l'enzyme Rmep extraite de la bactérie *Rothia mucilaginosa* (un hôte habituel de la cavité buccale) est considérée comme une nouvelle source d'enzymes de dégradation du gluten.

2-Séquestration luminale du gluten

Il s'agit d'un autre moyen pour éviter le contact entre le gluten et la muqueuse intestinale pour éviter son effet toxique sur la lamina propria, où un polymère emprisonne le gluten en formant un complexe pour empêcher les enzymes d'y accéder évitant ainsi la production de protéines inflammatoires.

Pinier et *al.* (2012) ont prouvé que le copolymère poly (hydroxyethyl methacrylate-co-styrene sulfonate) ((P(HEMA-co-SS)) peut atténuer la réponse immunitaire chez l'homme et séquestrer la gliadine par l'inhibition de sa décomposition en peptides immunogènes.

3-Inhibiteurs de la transglutaminase 2

L'activité catalytique de déamidation du gluten par la transglutaminase 2 est une étape essentielle pour une bonne présentation antigénique des peptides de la gliadine au système HLA. L'inhibition de cette enzyme est une thérapie potentielle qui pourrait donc atténuer la réponse inflammatoire dans la maladie cœliaque. Un nombre important de classes de molécules qui pourraient inhiber la Tg2 a été développé incluant des inhibiteurs irréversibles.

Rauhavirta et *al.* (2013) ont montré que les inhibiteurs de TG2 R281 et R283 ont la capacité de réduire les effets nocifs induits par la gliadine *in vitro* et *ex vivo*. D'après les résultats rapportés, la détoxification du gluten peut être obtenue par des protéases céréaliennes, bactériennes ou par une combinaison de celles-ci mais aussi par l'utilisation des polymères ou des inhibiteurs. La thérapie enzymatique orale est considéré comme un espoir thérapeutique important pour les patients atteints surtout qui sont souffrent de suivre un régime strict sans gluten.

Les difficultés à avoir un traitement spécifique pour la MC poussent les chercheurs à faire des études dans le but de développer des thérapeutique alternative, a fin fournir des traitements utilisable pour la dégradation des prolamines toxiques des céréales et réduit leur effet nocif.

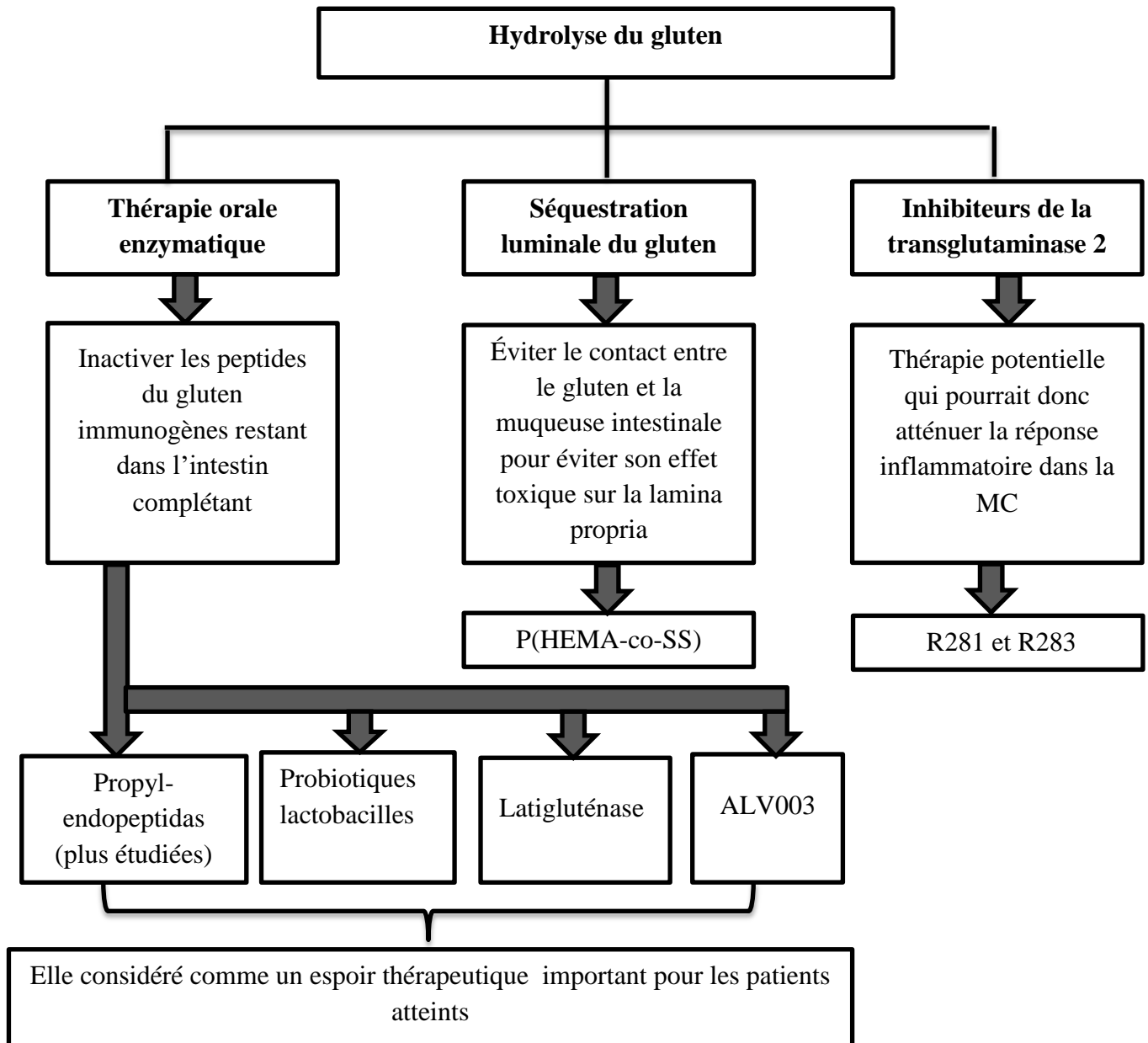


Figure 33 : Schéma récapitulatif des nouvelles pistes thérapeutiques pour l'hydrolyse du gluten

Conclusion

Conclusion

La maladie cœliaque est une maladie multifactorielle, immunitaire et inflammatoire de l'intestin, et représente un problème de santé public. Les facteurs environnementaux, le terrain génétique, les facteurs socioéconomiques contribuent au développement de cette maladie. Leurs différentes manifestations sont bien définies, et le seul traitement recommandé est la suppression complète du gluten dans l'alimentation. Elle entraîne une rémission clinique, sérologique et histologique de la maladie et réduit le risque de beaucoup de complications sauf dans les cas de MC réfractaire. Après le diagnostic médical de la MC, le régime sans gluten doit être strict et poursuivi toute la vie.

L'espoir est qu'un nouveau traitement médicamenteux soit disponible pour soulager les patients qui ne répondent que partiellement au régime sans gluten. D'après notre synthèse des études, de nombreuses thérapies sont aujourd'hui à l'étude, mais sûrement très peu arriveront au bout. Des pistes sérieuses sont envisagées avec notamment l'administration orale d'enzymes capables d'hydrolyser le gluten ou bien l'utilisation des polymères qui séquestrent le gluten. Les chercheurs se tournent aussi sur le développement des inhibiteurs de TG2 qui réduiraient les effets nocifs du gluten. Ce qui est certain, c'est que les études pour un potentiel traitement de la maladie cœliaque sont loin d'être finies.

*Références
bibliographiques*

- Abraham M., Karni A., Dembinsky A., Miller A., Gandhi R., Anderson D., Weiner H.L.** 2008. In vitro induction of regulatory T cells by anti-CD3 antibody in humans. *Journal of Autoimmunity*, 30 : 21–28
- Akobeng A.K., Thomas A.G.** 2008. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 27: 1044–1052
- Alaedini A., Green P.H.** 2005. Narrative review: celiac disease : understanding a complex autoimmune disorder. *Annals of Internal Medicine*, 142: 289-298
- Alhassan E., Yadav A., Kelly C.P., Mukherjee R.** 2019. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 8: 335–345
- Bai J.C., Ciacci C., Corazza G.R., Fried M., Olanò C., Rostami-Nejad M., Fasano A., González A., Green P., Schuppan D., Farthing M., Catassi C., Greco L., Cohen H., Ciacci C., Schultz M.** 2012. Maladie cœliaque. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline*, 3:27
- Barone M.V., Troncone R., Auricchio S.** 2014. Gliadin Peptides as Triggers of the Proliferative and Stress/Innate Immune Response of the Celiac Small Intestinal Mucosa. *International Journal of Molecular Sciences*, 15: 20518-20537
- Bethune M. T., Strop P., Tang Y., Sollid L.M., Khosla C.** 2006. Heterologous expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a self-activating barley cysteine endoprotease. *Chemistry and Biology*, 13 :637–647
- Bethune M.T., et al.** 2008. A non-human primate model for gluten sensitivity. *PLoS one*, 3 : e1614
- Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, Belkadi M, Benmansour F.Z., Touhami M.** 1996. Prevalence of celiac disease in diabetic children and their first degree relatives in West Algeria: Screening with serological markers. *Acta paediatrica supplement*: 58-60
- Boudraa G., Bessahraoui M., Bouziane Nedjadi K., Niar S., Naceur M., Bouchetara A., Benmansour A., Touhami M.** 2008. Evolution de l'incidence de la maladie coeliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007). *SFP*, 013 : 949
- Boudraa G., Touhami M.** 1997. La maladie coeliaque de l'enfant au Maghreb. *Médecine et Nutrition Clinique*, 1:7-18

- Bouququet S.** 2016. Protéines alimentaires. [http://biochim-agro.univlille1.fr/proteines/co/000_Proteines_web.html]
- Bouteloup C.** 2016. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 326: 11
- Bouziane A.** 2016. La maladie cœliaque .Thèse de doctorat, université Abou Bakr Belkaid, Telemcen
- Briani C., Samaroo D., Alaedini A.** 2008. Celia disease : From gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 7: 644–650
- Bruins Slot I.D., Bremer M.G.E.G., van der Fels-Klerx H.J., Hamer R.J.** 2015. Evaluating the Performance of Gluten ELISA Test Kits: The Number of Do Not Tell the Tale. *Cereal Chemistry*, 92 : 513-521
- Carlsson A.** 2016. Currently diagnosed cases of coeliac disease are just the tip of the iceberg. *Acta Paediatrica*, 105 :346-348
- Castillo N.E., Theethira T.G., Leffler D.A.** 2015. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep*, 3 : 3-11
- Catassi C., Fasano A.** 2008. Coeliac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24:687–691
- Catassi C., Gatti S., Fasano A.** 2014. The New Epidemiology of Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 59 :7-9
- Catassi C., Gatti S., Lionetti E.** 2015. World Perspective and Celiac Disease Epidemiology. *Digestive Diseases*, 33: 141–146
- Cerf-Bensussan N., Jabri B.** 2001. La maladie coeliaque : une maladie autoimmune induite par un antigène alimentaire. *médecine/sciences*, 17: 1129-1138
- Cicarelli G., Della Rocca G., Amboni M., Ciacci C., Mazzacca G., Filla A., Barone P.** 2003. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurological Sciences*, 24:311–317
- Cilleruelo M.L., Fernández-Fernández S., Jiménez-Jiménez J., Rayo A.I., de Larramendi C.H.**, 2016. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 62 :739-745

- Clot F., Babron M.C., Clerget-Darpoux F.** 2001. La génétique de la maladie cœliaque. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 4 : 263-267
- Collado M.C., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y.** 2009. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *Journal of Clinical Pathology*, 62:264–269
- Dewar D.H., Donnelly S.C., McLaughlin S.D., Johnson M.W., Ellis H.J., Ciclitira P.** 2012. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World Journal of Gastroenterology*, 18: 1348–1356
- Di Cagno, R. et al.** 2004. Sourdough bread made from wheat and nontoxic flours and started with selected lactobacilli is tolerated in celiac sprue patients. *Applied and environmental microbiology*, 70: 1088–1096
- Di Sabatino A., Vanoli A., Giuffrida P., Luinetti O.** 2012. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmunity Reviews*, 11:746–753
- Egan L.J., Steven F.M., Mc Carthy C.F.** 1996. Celiac disease and T-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 335 : 1611-1612.
- Ehren J., Moron B., Martin E., Bethune M.T., Gray G.M., Khosla C.** 2009. A food-grade enzyme preparation with modest gluten detoxification properties. *PLoS One*, 4: e6313
- Fasano A., et Catassi C.** 2001. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*, 120 : 636-651.
- Feighery C.**1999. Fortnightly review-Coeliac disease. *British Medical Journal*, 319: 236-239
- Francavilla R., De Angelis M., Rizzello C.G., Cavallo N., Bello F. D., Gobbett M.,** 2017. Selected Probiotic Lactobacilli Have the Capacity To Hydrolyze Gluten Peptides during Simulated Gastrointestinal Digestion. *Applied and Environmental Microbiology*, 83 : e00376-17
- Gargouri L., Kolsi N., Maalej B., Weli M., Mahfoudh A.** 2017. Maladies Cœliaque chez l'enfant. *Journal de l'Information Médicale de Sfax*, 25 :20-28
- Gass J., Khosla C.** 2007. Prolyl endopeptidases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64 : 345–355

Gass J., Vora H., Bethune M. T., Gray G. M., Khosla C. 2006. Effect of barley endoprotease EP-B2 on gluten digestion in the intact rat. *The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutique*, 318 : 1178–1186

Goel G., King T., Daveson A.J., Andrews J.M., Krishnarajah J., Krause R., Brown G.J.E., Fogel R., Barish C.F., Epstein R., Kinney T.P., Miner P.B., Tye-Din J.A., Girardin A., Taavela J. 2017. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2: 479–493

Gujral N., Freeman H.J., Thomson A.B.R., 2012: Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterol*, 18:6036–6059

Gujral N., Freeman H.J., Thomson A.B.R., 2012. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterol*, 18:6036–6059.

Catassi C., Fasano A. 2008. Coeliac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24:687–691

Hauser S.L., Waubant E., Arnold D.L., Vollmer T., Antel J., Fox R.J., Bar-Or A., Panzara M., Sarkar N., Agarwal S., Langer-Gould A., Smith C.H. 2008. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The new england joournal of medicinal*, 358 : 676–688

Hovhannisyan Z., Weiss A., Martin A., Martin A., Wiesner M., Tollefsen S., Yoshida K., v C., Curran S.A., Murray J.A., David C.S., Sollid L.M., Koning F., Teyton L., Jabri B. 2008. The role of HLA-DQ8 beta57 polymorphism in the anti-gluten T-cell response in coeliac disease. *Nature*, 456:534–538

Jabri B., Sollid L.M., 2009. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nature Reviews Immunology*, 9 : 858- 870

Jadoul G. 2006. La maladie coeliaque, à la frontière entre diagnostic et dépistage. *La Revue de la Médecine Générale*, 235: 232-239

Kemppainen T., Heikkinen M., Ristikankare M., Kosma V.M. Julkuner R. 2009. Effect of unkilned and large amounts of oats on nutritional state of celiac patients in remission. *The European Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 4: 30-34

- Kim C.Y., Quarsten H., Bergseng E., Khosla C., Sollid L.M.** 2004. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *The National Academy of Sciences of the USA*, 101:4175–4179
- König J., Holster S., Bruins M. J., Brummer R.J.** 2017. Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Scientific reports*, 7: 13100
- Lähdeaho M.L., Kaukinen K., Laurila k., Vuotikka P., Koivurova O., Lahdensuu T., Marcantonio A., Adelman D.C., Maki M.** 2014. Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients With Celiac Disease. *Gastroenterology*, 1-10
- Lähdeaho M.L., Kaukinen K., Laurila K., Vuotikka P., Koivurova O.P., Kärjä-Lahdensuu T., Marcantonio A., Adelman D.C., Mäki M.** 2014. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*, 146: 1649-58
- Lamireau T., Clouzeau H.** 2008. Comment confirmer le diagnostic de maladie coeliaque ?. *Archives de Pédiatrie*, 15: 504-505
- Lammers, K.M., Lu R., Brownley J., Lu B., Gerard C., Thomas K., Rallabhand P., Tamiz A.** 2008. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*, 135, 194–204 e193
- Latorre M., Green P.H.** 2012. The role of corticosteroids in celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 57 : 3039–3041
- Lerner A.** 2010. New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmunity Reviews*, 9: 144-147.
- Maiuri L., Ciacci C., Vacca L., Ricciardelli I., Auricchio S., Quarantino S., Londei M.** 2001. IL-15 drives the specific migration of CD94+ and TCR- $\gamma\delta$ + intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac patients. *The american journal of gastroenterology*, 96: 150–156
- Malamut G., Mersse B., Cellier C., Cerf-Bensussan N.** 2009. La maladie coeliaque en 2009 : un futur sans régime?. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33 :635-647
- Marsh M.N.** 1992. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 102:330-354 .
- Mary M et Niewinsky M.S.,** 2008. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 108 : 661-672

- Matuchansky C, Vahedi K, Morin M.C et Bouhnik Y.** 1999. Régime sans gluten et maladie coéliquaue de l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 23 : 115-123
- Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C.** 2006. Maladie coéliquaue: prise en charge initiale et suivi. *Hépatogastro*; 13 :369-377
- McCarville J.L., Nisemblat Y., Galipeau H.G., Jury J., Tabakman R., Cohen A., N aftali E., Neiman B., Halbfinger E., Murray J.A., Anbazhagan A.N., Dudeja P.K., Varvak A., Leroux J.,Verdu E.** 2014. BL-7010 Demonstrates Specific Binding to Gliadin and Reduces Gluten-Associated Pathology in a Chronic Mouse Model of Gliadin Sensitivity. *Plos one*, 9(11): e109972
- Megiorni F., Mora B., Bonamico M., Barbato M., Nenna R., Maiella G. Patrizia Lulli P., Mazzilli M. C.** 2009. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Human Immunology*, 70: 55-59
- Mendoza N., Mc Gough N.** 2005. Coeliac disease : An overview. *Nutrition & Food Science*, 35 : 156-162
- Meresse B., Malamu G., Cellier C., Cerf-Bensussan N.** 2006. La maladie coéliquaue : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T. *Hépatogastro Oncologie Digestive*, 13: 223-235
- Meresse, B., Malamut, G., Cerf-Bensussan, N.** 2012. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*, 36: 907-919.
- Mouterd O., Ben Hariz M., Dumant C.** 2008. Le nouveau visage de la maladie coéliquaue. *Archives de Pédiatrie*, 15: 501-503
- Neurath M.F., Travis S.P.** 2012. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Recent advances in clinical practice*, 61: 1619–1635
- Ohta N., Hiroi T., Kweon M., Kinoshita N., HoJang M., Mashimo T., Miyazaki J., Kiyono H.** 2002. IL-15-dependent activation-induced cell death-resistant Th1 type CD8 $\alpha\beta$ +NK1.1+ T cells for the development of small intestinal inflammation. *Journal of Immunology*, 169 :460–468
- Olives J.P.** 2013. La maladie coéliquaue. *Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques*, 333 :13-20
- Oxentenko A.S.** 2008. Clinical features of malabsorptive disorders, small-bowel diseases, and bacterial overgrowth syndromes. In : *Gastroenterology and hepatology board review*.

- Peter H.R., Green M.D., Cellier C.** 2007. Celiac Disease. *The new england journal of medicine*, 357: 1731-1743
- Picascia S., Mandile R., Auricchio R., Troncone R., Gianfran C.** 2015. Gliadin-Specific T-Cells Mobilized in the Peripheral Blood of Coeliac Patients by Short Oral Gluten Challenge: Clinical Applications. *Nutrients*, 7: 10020–10031
- Pinier M., Fuhrmann G., Galipeau H. J., Rivard N., Murray J.A., David C.S., Drasarova H., Tuckova L., Leroux J., Verdu E.F.** 2012. The Copolymer P(HEMA-co-SS) Binds Gluten and Reduces Immune Response in Gluten-Sensitized Mice and Human Tissues. *Gastroenterology*, 142:316–325
- Polenko I., Biemond I., Van Leewen A., Schreuder I., Khan P.M., Guerrero J., D'Amaro J.** 1981. Gluten sensitive enteropathy in Spain: Genetic and environmental factors. In : The genetics of coeliac disease, (ed.) R.B. *McConnel*, pp. 211-231
- Pourtalebi-Firoozabadi A., Mohamadian M., Parsamanesh N., Moossavi M., Naseri M.** 2016. Novel Insights to Celiac Disease. *A review article. Res Mol Med* 4 (2): 1 -8
- Rambaud J-C., Modigliani R.** 1988. L'intestin grêle, Physiologie, physiopathologie et pathologie. *Excerpta Medica*, 27-35
- Rashid M., Lee J.** 2016. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque : Guide pratique à l'usage des cliniciens. *Canadian Family Physician-Le Médecin de famille canadien*, 62: 38-43
- Rauhavirta T., Oittinen M., Kivistö R., Mannisto P.T., Garcia-Horsman J.A., Wang Z., Griffin M., Maki M., Kaukinen K., Lindfors K.** 2013. Are Transglutaminase 2 Inhibitors Able to Reduce Gliadin-Induced Toxicity Related to Celiac Disease? A Proof-of-Concept Study. *Journal of Clinical Immunology*, 33:134–142
- Rauhavirta T., Qiao S.W., Jiang Z., Myrsky E., Loponen J., Korponay-Szabó I.R., Salovaara H., Garcia-Horsman J.A., Venäläinen J., Männistö P.T., Collighan R., Mongeot A., Griffin M., Mäki M., Kaukinen K., Lindfors K.** 2011. Epithelial transport and deamidation of gliadin peptides: a role for coeliac disease patient immunoglobulin A. *Clinical and Experimental Immunology*, 164 : 127–136
- Rostami K., et Villanacci V.** 2009. Microscopic enteritis: Novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. *Digestive and Liver Disease*, 41 : 245-252

- Sapone A., Bai J., Ciacc C., Dolinsek J., Green P., Hadjivassiliou M., Kaukinen K., Rostami K., Sanders D.S., Schumann M., Ullrich R., Villalta D., Volta U., Catassi C., Fasano A.** 2012. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, 10: 13
- Saulnier L.** 2012. Les grains de céréales : diversité et compositions nutritionnelles. *Cahiers de nutrition et diététique*, 47: 4-15
- Schmitz J., Garnier-Lengliné H.** 2008. Diagnostic de la maladie cœliaque en 2008. *Archives de pédiatrie*, 15: 456–461
- Shewry P.R., Halford N.G.** 2002. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *Journal of Experimental Botany*, 53: 947-958
- Shewry P.R., Tatham A.S.** 1997. Biotechnology of Wheat Quality. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 73: 397-406
- Shewry P.R., Tatham A.S., Forde J., Kreis M., Miflin B.J.** 1986. The classification and nomenclature of wheat gluten proteins: A reassessment. *Journal of Cereal Science*, 4 : 97-106.
- Siegel M., Garber M.E., Spencer A.G., Botwick W., Kumar P., Williams R.N., Kozuka K., Shreeniwas R., Pratha V., Adelman D.C.** 2012. Safety, Tolerability, and Activity of ALV003: Results from Two Phase 1 Single, Escalating-Dose Clinical Trials. *Digestive Diseases and Sciences*, 57: 440–450
- Sollid L.M., Jabri B.** 2011. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Current Opinion in Immunology*, 23:732-738
- Sollid L.M., Khosla C.** 2011. Novel therapies for coeliac disease. *Journal of Internal Medicine*, 269: 604–613
- Spaenij-Dekking L., Kooy-winkelaar Y., Veelen P.V., Drijfhout J.W., Jonker H., Soest L., Smulders M., Bosch D., Koning F.** 2005. Natural Variation in Toxicity of Wheat: Potential for Selection of Nontoxic Varieties for Celiac Disease Patients. *Gastroenterology*, 129: 797–806
- Stoven S., Murray A., Marietta E.** 2012. Celiac Disease: Advances in Treatment via Gluten Modification. *Clinical gastroenterology and hepatothologie*, 10: 859 – 862

Syage J. A., Murray J.A., Green P.H. R., Khosla C. 2017. Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. *Digestive Diseases and Sciences*, 4687-7.

Thompson T. 2008. The gluten-free nutrition guide. McGraw-Hill Edition, USA, pp. 245

Tkoub E.M. 2008. Maladie cœliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 48 : 27- 31

Tripath A., Lammers K.M., Goldblum S., Shea-Donohue T., Netzel-Arnett S., Buzza M.S., Antalis T.M., Vogel S.N., Zhao A., Yang S., Arrietta M., Meddings J.B., Fasano A. 2009. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin 2. *PNAS*, 106: 16799–16804

Tye-Din J.A., Galipeau D.A., Agardh D. 2018. Celiac Disease :A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Frontiers in Pediatrics*, 6:350

Tye-Din J.A., Stewart J.A., Dromey J.A., Beissbarth T., Van He D.A., 2010. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Science Translation Medicine*, 2 : 41- 51

Vader W., Kooy Y., Veelen P. 2002. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology*, 122:1729–1737

Vensel W.H., Tanak C.K., Cai N., Wong J.H., Buchanan B.B., Hurkman W. 2005. Developmental changes in the metabolic protein profiles of wheat endosperm. *Proteomic*, 5: 1594–1611

Villanacci V., Not T., Sblattero D., Gaiotto T., Chirido F., Galletti A., Bassotti G. 2009. Mucosal tissue transglutaminase expression in celiac disease, *Foundation for Cellular and Molecular Medicine*, 13: 334–340

Volta U., De Giorgio R. 2012. New understanding of gluten sensitivity, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 9: 295–299

Wei G., Tian N., Siezen R., Schuppan D., Helmerhorst E.J., 2016. Identification of food-grade subtilisins as gluten-degrading enzymes to treat celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 311: 571–580

Wieser H. 2007. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology*, 24: 115–119

Williamson D., Marsh M.N. 2002. Celiac disease. *Molecular Biotechnology*, 22: 293- 299.

Xia J., Bergseng E., Fleckenstein B., Siegel M., Kim C., Khosla C., Sollid L.M. 2007. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg. Journal of Medicinal Chemistry*, 15 : 6565–6573

Annexes

Annexe 1 : Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten (Cegarra, 2006)

Aliments	Autorisé	Interdit
Laits	Entier, demi-écrémé, écrémé, lait croissance, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT Lait de chèvre et brebis Lait fermenté nature	Laits parfumés
Dérivés du lait	Yaourts, suisses, fromages blancs nature et aromatisés Fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés	Yaourts aux fruits Fromages à tartiner et fromage fondus Desserts frais lactés Desserts lactés à base de céréales
Viandes	Fraîche Surgelée au naturel Conserve au naturel	Cuisinée (du traiteur, surgelée, en conserve) Viande panée
Produits de la mer	Poissons frais, salés, fumés Poissons surgelés au naturel Poissons en conserve : au naturel, à l'huile Crustacés et mollusques	Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)
(Eufs	Tous autorisés	
Matières grasses	Beurre, margarine, huile, crème fraîche, suif, graisse d'oie	Matières grasses allégées
Féculents, farineux et céréales	Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide Féculé de pomme de terre Riz et ses dérivés Légumes secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs Soja et farine de soja Châtaignes et leurs farines (pures) Maïs et dérivés : féculé de maïs, semoule, germes, grains Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison Millet et dérivés : semoule Manioc et dérivés : tapioca, crème de tapioca Sorgho Igneame Patate douce Topinambour Extrait de malt Amidon issu d'une céréale autorisée	Pommes de terre cuisinés du commerce en boîte ou surgelés Autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées ou en conserves), chips, purée en flocons Blé et ses dérivés : farine, semoule, couscous, pâtes alimentaires, tous les produits de boulangerie, pain de mie, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure Orge et dérivés Seigle et dérivés Céréales soufflées Triticale Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée

Annexe 2 : Législation concernant l'emploi de l'allégation « sans gluten »

L'Union Européenne a adopté en 2009 une réglementation concernant les allégations sur le gluten pouvant figurer sur les emballages des produits concernés. Entrée en vigueur en 2012, elle définit un seuil de 20ppm (20 mg/kg) en-dessous duquel un produit peut être qualifié de « sans gluten » et de 100 ppm pour les produits à « très faible teneur en gluten ». Le seuil de 20 ppm est également utilisé aux Etats-Unis pour apposer l'inscription « gluten-free », sur décision de la FDA (**Schmitz, 2013**).

Le logo 'épi de blé barré', utilisé maintenant comme logo européen, a été créé à l'origine par l'association cœliaque du Royaume-Uni, Coeliac UK, qui en a donné les droits d'utilisation en 1995 aux associations cœliaques européennes, membres de l'AOECS. Comme il n'existait pas à l'époque de dépôt de marque ou de dessin au niveau Europe, il appartient à l'AFDIAG en France depuis 1996, date de son dépôt à l'INPI en tant que marque et dessin, avec, dès cette date, un seuil de gluten résiduel maximum de 20 mg/kg dans les produits finis, seuil actuellement équivalent à la réglementation européenne. Ce logo privé était utilisé sur les aliments étiquetés 'sans gluten' (mention officielle gouvernementale), lorsque l'industriel en faisait la demande à l'AFDIAG et après signature d'un contrat de licence, qui l'obligeait à fournir une analyse annuelle avec le test ELISA R5 Méndez, de chaque produit portant le logo. Des audits ponctuels des lieux de fabrication de ces produits pouvaient être faits. Un logo spécifique a été créé pour les produits contenant de l'avoine. Les produits portant le logo et les industriels partenaires sont regroupés dans une publication annuelle. L'application du Règlement « sans gluten » en Europe, a permis d'unifier les différents seuils de gluten résiduel existants alors dans les différents pays d'Europe et de travailler sur un contrat commun d'utilisation du logo épi de blé barré, en vigueur maintenant depuis deux ans, le contrat ELS (European Licensing System). Sur les emballages des produits sans gluten, le 'logo AFDIAG' est amené à disparaître progressivement au profit du 'logo européen' qui est accompagné, au moins une fois sur l'emballage, d'une chaîne de caractères permettant d'identifier le pays de l'association cœliaque européenne, signataire du contrat d'utilisation avec l'industriel (**Remillieux, 2016**).



Réalisé par :
ABDERRAHMANE Bouchra
FAREH Fadia
LERARI Amina

Membre de jury
Président : Mme. REZZAGUI A.
Examineur : Mme. AZZOUZ O.
Encadrant : Dr. MEDOURI A

Etat actuel des connaissances sur l'hydrolyse de gluten pour le traitement de la maladie cœliaque

Résumé

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune résultant de la rencontre d'un individu génétiquement prédisposé avec une protéine alimentaire des céréales (le blé, l'orge et le seigle). Le seul traitement actuel de la MC est l'exclusion de gluten pendant toute la vie. Le régime sans gluten est difficile à maintenir et ses produits sont moins disponibles et onéreux. Pour cela, il faut développer des nouvelles approches thérapeutiques. Parmi eux ; des stratégies enzymatiques basées sur l'hydrolyse des épitopes immunogènes du gluten, des approches utilisant des inhibiteurs de TG2 ou des copolymères pour diminuer la toxicité de gluten. Dans cette revue différentes études -rapportant ces approches- ont été analysées, avec l'objectif de déterminer des traitements efficaces pour la MC.

Mots-clés : Maladie cœliaque, gluten, hydrolyse, approche thérapeutiques.

Abstract

Celiac disease (CD) is an autoimmune disease resulting from the meeting of a genetically predisposed individual with a food protein from cereals (wheat, barley and rye). The only current treatment for CD is the exclusion of gluten during all life. The gluten-free diet is difficult to maintain and its products are less available and very expensive. For that, it is necessary to develop new therapeutic approaches. Among them; enzymatic strategies which are based on the oral supplementation of enzymes to hydrolyse the immunogenic epitopes of gluten, approaches using TG2 inhibitors and copolymers to decrease the toxicity of gluten. In this review, some studies have been analyzed in order to define the efficiency of these approaches in the treatment of CD.

Key words: Celiac disease, gluten, hydrolysis, therapeutic approach.

ملخص

يعتبر مرض السيلياك مرض مناعي ذاتي ناتج عن لقاء شخص محمياً جينياً، بروتين غذائي من الحبوب (القمح والشعير والذرة). العلاج الحالي الوحيد لمرض السيلياك هو استبعاد الغلوتين طوال الحياة. ولكن من الصعب الحفاظ على هذا النظام الغذائي الخالي من الغلوتين في حين أن منتجاته أقل توفراً ومكلفة للغاية. لهذا، فمن الضروري تطوير طرق علاجية جديدة كإهدام الأنزيمي للغلوتين بهدف إلغاء الأنشطة المناعية، استعمال مثبطات أو البوليميرات المشتركة للتقليل من سمية الغلوتين.

في هذا الاطار، يهدف هذا العمل على تحليل دراسات مختلفة عن هذه الأساليب بهدف تحديد علاجات فعالة لمرض السيلياك.

الكلمات المفتاحية : مرض السيلياك، الغلوتين، التحلل البروتيني، طرق علاجية.
