



*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique*  
*Université Blida-1-*



*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*  
*Département des sciences biologie*  
*Spécialité : Génétique*

*Mémoire de fin d'études*

*En vue de l'obtention du diplôme de Master*

*Thème*

*Etude exploratrice des cas cliniques d'intolérance  
au gluten (allergie au blé versus maladie cœliaque)  
par une analyse HLA allélique.*

*Réalisé par : Melle HAMICHE Nihal*

*Soutenue le 08/07/2025*

*Devant le jury*

<i>Mr MOHAMED SAID.R</i>	<i>MCA, USDB1</i>	<i>President de jury</i>
<i>Mme ROUAKI.F</i>	<i>MCA, USDB1</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Dr NACI.D</i>	<i>Maître-assistant , CHU MUSTAPHA BACH</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mr BENYAHIA.N</i>	<i>MAA, USDB1</i>	<i>Co-promoteur</i>

*Promotion 2024-2025*



## *Remerciements*

*Louange à Dieu, le Tout-Puissant, pour m'avoir donné la santé, la patience et la volonté nécessaires pour mener à bien ce travail. Sans Sa grâce et Sa miséricorde, rien n'aurait été possible.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma promotrice, Docteur NACI, pharmacienne en immunologie pour m'avoir encadrée. Je la remercie pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique, ainsi que pour ses conseils avisés ses remarques pertinentes et ses orientations ont grandement contribué à améliorer la qualité de ce travail.*

*Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à mon co-promoteur, Monsieur BENYAHIA, qui a fait preuve d'une implication remarquable tout au long de ce travail. Sa disponibilité constante, ses conseils éclairés, sa patience et son soutien moral ont été d'un grand réconfort pour moi.*

*Je lui suis profondément reconnaissante pour avoir cru en moi, m'avoir accompagnée pas à pas, et m'avoir encouragée même dans les moments les plus difficiles. Sans son aide précieuse, ce projet n'aurait jamais pu aboutir dans les conditions actuelles*

*Je remercie également l'ensemble des enseignants du département de biologie, et en particulier Monsieur MOHAMED SAID qui est aussi le chef de l'option génétique à l'université BLIDA1 pour leur accompagnement tout au long de ma formation, ainsi que pour le savoir qu'ils m'ont transmis au fil des années.*

*Je souhaite aussi remercier les membres du jury, le président Monsieur MOHAMED SAID en premier lieu ensuite Melle ROUAKI qui a accepté d'évaluer ce travail en tant qu'examinatrice.*

*Mes sincères remerciements s'adressent à toute l'équipe du laboratoire d'immunologie CHU MUSTAPHA BACHA, où ce travail a été réalisé.*

*Je suis également reconnaissante envers les patients dont les données ont été utilisées dans cette étude. Sans leur contribution, cette recherche n'aurait pas été possible.*



## *Dédicace*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mon affection à ma famille, en particulier à mes parents, qui ont toujours cru en moi. Leur soutien inconditionnel, leurs sacrifices, leurs prières et leur amour ont été pour moi une source inépuisable de motivation. Merci de m'avoir toujours encouragée à poursuivre mes études, même dans les moments difficiles.*

*Mes pensées les plus sincères vont également à ma sœur Sabil, pour sa patience et son soutien moral tout au long de ce parcours.*

*Une pensée toute particulière à ma chère grand-mère, pour son amour, ses prières constantes et sa tendresse, qui m'ont toujours réconfortée et portée dans les moments de doute.*

*Je n'oublie pas mes amies Ryme, Maria, Chafea et Houwayda, avec qui j'ai partagé les moments de doute, de stress, mais aussi de joie. Merci pour votre présence, vos encouragements, vos idées, et votre bonne humeur, qui ont rendu ce parcours plus agréable.*

*Ce travail vous est dédié, avec toute ma gratitude et mon affection.*



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Maladies associées à la maladie cœliaque.....	13
<b>Tableau 2.</b> La répartition des patients selon les années.....	29
<b>Tableau 3.</b> La répartition des patients selon le sexe.....	30
<b>Tableau 4.</b> La répartition des patients selon l'âge.....	31
<b>Tableau 5.</b> Répartition des patients selon les manifestations cliniques.....	33
<b>Tableau 6.</b> Répartition des patients selon les antécédents personnels.....	35
<b>Tableau 7.</b> Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	37
<b>Tableau 8.</b> Répartition des patients selon le traitement.....	38
<b>Tableau 9.</b> La répartition des patients selon la sérologie.....	39
<b>Tableau 10.</b> La répartition des taux d'IgE totale des patients.....	40
<b>Tableau 11.</b> La classification des patients selon la présence ou l'absence des IgE spécifiques aux allergènes FP3, F4, F79. ....	41
<b>Tableau 12.</b> La classification des taux des IgE spécifiques.....	43
<b>Tableau 13.</b> La répartition des patients selon les types de la sérologie allergie au blé .....	44
<b>Tableau 14.</b> La répartition du type douteux selon le sexe.....	45
<b>Tableau 15.</b> La répartition du type douteux selon le sexe et l'âge .....	45
<b>Tableau 16.</b> Répartition des patients selon les types de la sérologie maladie cœliaque.....	47
<b>Tableau 17.</b> La répartition des patients sérologie positive selon le sexe.....	47
<b>Tableau 18.</b> La répartition des patients sérologie positive selon le sexe et l'âge.....	48
<b>Tableau 19.</b> La répartition des patients selon le marquage sérologique.....	49
<b>Tableau 20.</b> La répartition des patients selon les années.....	51
<b>Tableau 21.</b> La répartition des patients selon le sexe. ....	52
<b>Tableau 22.</b> Répartition des patients selon le typage HLA-DQ. ....	52
<b>Tableau 23.</b> Répartition des patients selon les résultats du typage HLA-DQ2.....	53
<b>Tableau 24.</b> Répartition des patients selon les résultats du typage HLA-DQ8.....	54
<b>Tableau 25.</b> Répartition des patients selon le typage HLA-DQ2 /DQ8.....	55
<b>Tableau 26.</b> Les répartitions des résultats du typage HLA-DQ selon le sexe.....	56
<b>Tableau 27.</b> Répartition des allèles associés. ....	58
<b>Tableau 28.</b> Association des différents haplotypes. ....	59



## Listes des figures

<b>Figure 1.</b> Composition du gluten (JOLIVET, 2002) .....	4
<b>Figure 2.</b> Les manifestations cliniques de maladie cœliaque (Lindfors et al., 2019).....	6
<b>Figure 3.</b> Organisation des gènes de différentes classes de système HLA (Moalic, 2008) .....	8
<b>Figure 4.</b> Effet du dosage des haplotypes sur le risque de maladie cœliaque (MC).....	9
<b>Figure 5.</b> Physiopathologie de la maladie coeliaque. ....	10
<b>Figure 6. A :</b> muqueuse intestinale normale : villosités de hauteur normale. <b>B :</b> maladie coeliaque : atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intra épithéliaux et de la cellularité du chorion. (Verkarre, 2013).....	12
<b>Figure 7.</b> Mécanisme de l’allergie au blé (Asri et al., 2021) .....	17
<b>Figure 8.</b> Les classes des IgE spécifiques.....	22
<b>Figure 9.</b> La répartition des patients selon les années.....	29
<b>Figure 10.</b> La répartition des patients selon le sexe.....	30
<b>Figure 11.</b> La répartition des patients selon l’âge.....	30
<b>Figure 12.</b> Répartition des patients selon les manifestations cliniques .....	33
<b>Figure 13.</b> Répartition des patients selon les antécédents personnels.....	36
<b>Figure 14.</b> Répartition des patients selon les antécédentes familiaux.....	37
<b>Figure 15.</b> Répartition des patients selon le traitement.....	38
<b>Figure 16.</b> La répartition des patients selon la sérologie .....	39
<b>Figure 17.</b> La répartition des taux d’IgE totale des patients.....	40
<b>Figure 18.</b> La classification des patients selon la présence ou l’absence des IgE spécifique aux allergènes FP3, F4, F79. ....	42
<b>Figure 19.</b> La classification des taux des IgE spécifiques.....	43
<b>Figure 20.</b> La répartition des patients selon le type de sérologie.....	44
<b>Figure 21.</b> La répartition du type douteux selon le sexe.....	45
<b>Figure 22.</b> Répartition des patients selon les types de la sérologie maladie cœliaque.....	47
<b>Figure 23.</b> La répartition des patients sérologie positive selon le sexe.....	48
<b>Figure 24.</b> La répartition des patients positifs selon le marquage sérologique.....	49
<b>Figure 25.</b> La répartition des patients selon les années.....	51
<b>Figure 26.</b> La répartition des patients selon le sexe. ....	52
<b>Figure 27.</b> Répartition des patients selon le typage HLA-DQ. ....	53



**Figure 28.** Répartition des patients selon les résultats du typage HLA-DQ2.....53

**Figure 29.** Répartition des patients selon les résultats du typage HLA-DQ8.....54

**Figure 30.** Répartition des patients selon le typage HLA-DQ2 /DQ8.....55

**Figure 31.** Les répartitions des résultats du typage HLA-DQ selon le sexe.....57

**Figure 32.** Répartition des allèles associés. ....58

**Figure 33.** Association des différents haplotypes. ....60



## Liste des abréviations

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène
- EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique
- AA<sub>t</sub>TG** : Anticorps Anti-transglutaminase
- EMA** : Anticorps Anti-Endomysium
- HLA** : Human Leucocyte Antigène
- IL** : Interleukine
- INF** : Interféron
- LB** : Lymphocytes B
- LT** : lymphocyte T
- MC** : Maladie Cœliaque
- PCR-SSP** : Polymérase Chain Réaction–Spécifique Séquence Primers
- TCR** : Cell Receptor des lymphocytes T
- Th** : Lymphocyte T helper
- tTG** : Transglutaminase tissulaire
- UV** : Ultraviolet
- HLA-DQ** : Human Leukocyte Antigen, DQ
- HLA-DR** : Human Leukocyte Antigen-DR
- HLA-DP** : Human Leukocyte Antigen, DP
- gG** : Immunoglobuline G
- IgA** : Immunoglobuline A
- IgE** : Immunoglobuline E
- HTA** : Hypertension artérielle
- AVC** : Accident vasculaire cérébral
- SEP** : Sclérose en plaques
- RGO** : Reflux gastro-œsophagien
- SLP** : Sclérose latérale primitive
- SPA** : Spondylarthrite ankylosante
- DPG** : Déamidated Gliadin Peptides



**qPCR** : Quantitative Polymerase Chain Reaction

**PCR-SSO** : Polymerase Chain Reaction with Sequence-Specific Oligonucleotide probes



## Résumé

L'allergie au blé et la maladie cœliaque sont deux affections distinctes provoquées par l'ingestion de gluten. L'allergie au blé correspond à une réaction immunitaire immédiate, médiée par les IgE, tandis que la maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune, survenant chez des individus génétiquement prédisposés, porteurs des allèles HLA-DQ2 et/ou DQ8. Bien qu'elles puissent se manifester par des symptômes similaires, tels que des troubles digestifs ou des atteintes cutanées, leur diagnostic repose sur des marqueurs sérologiques différents, la recherche d'IgE spécifiques pour l'allergie, et des anticorps anti-transglutaminase, anticorps anti gliadine déamidé et anticorps anti gliadine pour la maladie cœliaque, seule cette dernière nécessite un typage HLA. Dans les deux cas, un régime sans gluten est recommandé, mais il doit être strict et suivi à vie en cas de maladie cœliaque.

Notre recherche exploratoire se divise en deux volets, un volet rétrospectif, où nous avons examiné les profils cliniques, sérologiques et génétiques de 117 patients à partir des archives ; et un volet prospectif, où nous nous sommes concentrés uniquement sur le profil génétique de six patients, en utilisant deux méthodes de typage HLA : qPCR et PCR-SSP.

Nos résultats sérologiques et génétiques montrent que les femmes sont plus touchées que les hommes. L'âge le plus fréquent chez les cas douteux d'allergie au blé était celui des nourrissons (50%), tandis que les cas positifs dans la maladie cœliaque étaient plus fréquents chez les adolescents (50%). Sur le plan clinique, la majorité des patients étaient asymptomatiques (34,38%) sachant que la diarrhée s'est imposée comme le symptôme le plus fréquent (29,69%), chez les patients symptomatiques de notre population. Nous avons marqué la présence d'un terrain pathologique commun à ces deux entités, notamment par la présence des antécédents familiaux d'atopie, d'auto-immunité ou d'allergies alimentaires. Nos résultats ont confirmé que l'allèle HLA-DQ2 était le plus fréquent (54,24%), notamment chez les femmes. En outre, nous avons mis en évidence la présence d'autres allèles associés avec HLA-DQ2 et HLA-DQ8, tels que DQ5 (10,17%), DQ6 (10,17%), DQ7 (15,25%) et DR4 (3,39%) dans la population algérienne ce qui montre la diversité des profils génétiques.

**Mots clés :** L'allergie au blé, la maladie cœliaque, gluten, typage HLA, qPCR, PCR-SSP, HLA-DQ2, HLA-DQ8, DQ5, DQ6, DQ7, DR4.



## Abstract

Wheat allergy and celiac disease are two distinct conditions caused by the ingestion of gluten. Wheat allergy corresponds to an immediate immune reaction, mediated by IgE, while celiac disease is an autoimmune enteropathy occurring in genetically predisposed individuals carrying the HLA-DQ2 and/or DQ8 alleles. Although they may manifest with similar symptoms, such as digestive disorders or skin lesions, their diagnosis relies on different serological markers : the search for specific IgE for the allergy, and anti-transglutaminase antibodies, deamidated gliadin antibodies, and gliadin antibodies for celiac disease, only the latter requiring HLA typing. In both cases, a gluten-free diet is recommended, but it must be strict and followed for life in the case of celiac disease.

Our exploratory research is divided into two parts: a retrospective part, where we examined the clinical, serological, and genetic profiles of 117 patients from the archives; and a prospective part, where we focused solely on the genetic profile of six patients, using two HLA typing methods: qPCR and PCR-SSP. Our serological and genetic results show that women are more affected than men. The most common age for doubtful cases of wheat allergy was that of infants (50%), while positive cases of celiac disease were more frequent among adolescents (50%). Clinically, the majority of patients were asymptomatic (34.38%), knowing that diarrhea emerged as the most frequent symptom (29.69%) among symptomatic patients in our population. We noted the presence of a common pathological background for these two entities, particularly through the presence of family histories of atopy, autoimmunity, or food allergies. Our results confirmed that the HLA-DQ2 allele was the most frequent (54.24%), particularly in women. Furthermore, we highlighted the presence of other alleles associated with HLA-DQ2 and HLA-DQ8, such as DQ5 (10.17%), DQ6 (10.17%), DQ7 (15.25%), and DR4 (3.39%) in the Algerian population, which shows the diversity of genetic profiles.

**Keywords** : Wheat allergy, celiac disease, gluten, typing HLA, qPCR, PCR-SSP, HLA-DQ2, HLA-DQ8 DQ5, DQ6, DQ7, DR4.



## ملخص

حساسية القمح ومرض الاضطرابات الهضمية هما حالتان متميزتان ناتجتان عن تناول الغلوتين. تتوافق حساسية القمح مع تفاعل مناعي فوري بوساطة IgE، في حين أن مرض الاضطرابات الهضمية هو اعتلال معوي مناعي ذاتي، يحدث في الأفراد المعرضين وراثيا، حاملي أليلات HLA-DQ2 و / أو DQ8. على الرغم من أنها يمكن أن تظهر بأعراض مماثلة، مثل اضطرابات الجهاز الهضمي أو إصابة الجلد، إلا أن تشخيصها يعتمد على علامات مصلية مختلفة، والبحث عن IgE محدد للحساسية، والأجسام المضادة للترانسجلوتاميناز، والأجسام المضادة للجليادين المضادة للديميد والأجسام المضادة للجليادين لمرض الاضطرابات الهضمية، وهذا الأخير فقط يتطلب كتابة HLA. في كلتا الحالتين، يوصى باتباع نظام غذائي خال من الغلوتين، ولكن يجب أن يكون صارما ومتبعا مدى الحياة في حالة مرض الاضطرابات الهضمية.

ينقسم بحثنا الاستكشافي إلى جزأين، جزء بأثر رجعي، حيث قمنا بفحص الملامح السريرية والمصلية والجينية ل 117 مريضا من الأرشيف. ومكون مستقبلي، حيث ركزنا فقط على الملف الجيني لسنة مرضى، باستخدام طريقتين لكتابة HLA: qPCR و SSP-PCR.

تظهر نتائجنا المصلية والوراثية أن النساء أكثر تضررا من الرجال. كان العمر الأكثر شيوعا في الحالات المشكوك في التسبب في حساسية القمح هو عمر الرضع (50٪)، بينما كانت الحالات الإيجابية في مرض الاضطرابات الهضمية أكثر شيوعا عند المراهقين (50٪). من الناحية السريرية، كان غالبية المرضى بدون أعراض (34.38٪)، وكان الإسهال هو أكثر الأعراض شيوعا (29.69٪) بين المرضى الذين تظهر عليهم الأعراض في سكاننا. لقد لاحظنا وجود تضاريس مرضية مشتركة بين هذين الكيانين، لا سيما من خلال وجود تاريخ عائلي من الأتوبية أو المناعة الذاتية أو الحساسية الغذائية. أكدت نتائجنا أن أليل HLA-DQ2 كان الأكثر شيوعا (54.24٪)، خاصة عند النساء. بالإضافة إلى ذلك، سلطنا الضوء على وجود أليلات أخرى مرتبطة ب HLA-DQ2 و HLA-DQ8، مثل DQ6 (10.17٪)، DQ5 (10.17٪)، DQ7 (15.25٪) و DR4 (3.39٪) في السكان الجزائريين، مما يدل على تنوع الملامح الجينية

الجيني **الكلمات المفتاحية:** حساسية القمح، مرض السيلياك، الجلوتينج، مرض السيلياك، الجلوتين، التوصيف

DR4, DQ7, DQ6, DQ5, HLA-DQ8, HLA-DQ2, PCR-SSP, qPCR, HLA



## Sommaire

Introduction .....	I
<b>Chapitre I. Recherche bibliographique</b>	
1. Généralités .....	3
1. 1. La tolérance immunitaire .....	3
1. 2. L'intolérance alimentaire .....	3
1. 3. Hypersensibilité alimentaire.....	3
1. 4. Allergie alimentaire.....	3
1. 5. Blé .....	3
1.6. Gluten .....	3
2. La maladie cœliaque.....	4
2. 1. Définition de la maladie cœliaque .....	4
2. 2.Historique.....	4
2.3. Epidémiologie .....	5
2.4. Formes de la maladie cœliaque .....	5
a) - La forme symptomatique ou classique .....	6
b) - La forme non classique ou paucisymptomatique ou atypique .....	6
c)- La forme asymptomatique ou silencieuse.....	6
d)-La forme latente ou potentielle.....	7
2.5.Facteurs environnementaux .....	7
2.6.Génétique de la maladie cœliaque .....	7
2.6.1.HLA « <i>Human Leukocyte Antigen</i> » .....	7
2.6.2.Les gènes associés avec la maladie cœliaque (région HLA).....	9
2.6.3.Région hors HLA.....	9
2.7.Physiopathologie.....	10
2.8.Diagnostic de la maladie cœliaque .....	11
2. 8. 1. Sérologie de la maladie cœliaque .....	11
2. 8. 2. Diagnostic histologique (biopsie duodénale).....	11
2. 8. 3. Diagnostic génétique : Typage HLA.....	12
2.9.Maladies associées à la maladie cœliaque .....	13
3.Allergie au blé.....	13
3. 1. Définition.....	13
3. 2. Historique.....	13
3. 3. Epidémiologie .....	14
3. 4. Aspects cliniques.....	14
3. 4. 1. Formes d'allergie au blé .....	14
3. 4. 1. 1. La forme classique.....	14
3. 4. 1. 2. Anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique .....	14



3. 4. 1. 3. Asthme professionnel (asthme du boulanger) et rhinite.....	15
3. 4. 1. 4. Allergie au blé non-IgE médiée.....	15
3. 4. 2. Caractéristiques cliniques.....	15
3. 4. 3. Les syndromes associés.....	15
3. 5. Facteurs environnementaux.....	16
6. Les gènes associées à l'allergie au blé.....	16
3. 7. Physiopathologie.....	16
3. 8. Diagnostic de l'allergie au blé.....	17
3. 8. 1. Anamnèse.....	17
3.8. 2. Tests cutanés (prick-test).....	17
3. 8. 3. Dosage des IgE spécifiques (test sérologique).....	17
3. 8. 4. Épreuve de provocation orale (EPO).....	18

## Chapitre II. Matériel et Méthodes

II. 1. Population étudiée.....	19
II.2. Matériel non biologique.....	20
II. 3. Méthodes.....	21
3.1.Préparation des échantillons.....	21
3.2.Sérologie de l'allergie au blé.....	21
3. 2.1. Principe.....	21
3. 3. 2. Etapes de la sérologie.....	22
3.3.Sérologie de la maladie cœliaque.....	23
3. 3. 1. Principe du coffret FIDIST™ Celiac DPG (Theradiag).....	23
3. 2. 2. Etapes de la sérologie.....	23
3.4. Typage HLA (DQ2, DQ8, DR4).....	24
3.4.1. Extraction d'ADNg.....	25
3.4. 1.1. Principe de l'instruments Maxwell® RSC.....	25
3.4.1.2.Etapes d'extraction d'ADN g.....	25
3.4.2. Quantification et contrôle de la quantité de l'ADNg.....	26
3.4.3. Technique de typage par PCR en temps réel.....	26
3.4.3.1. Le principe du Kit « GeneMAP™ ».....	26
3.4.3.2. Les étapes de la PCR temps réel.....	27
3.4.4. PCR SSP « Sequence-Specific Primers.....	27
3.4.4.1. Les étapes de la PCR SSP.....	27

## Chapitre III. Résultats et discussion

1.Etude sérologique de la maladie cœliaque et allergie au blé.....	29
1.1.Répartition des patients selon les années.....	29
1.2.Répartition des patients selon le sexe.....	30
1.3.Répartition des patients selon l'âge.....	30
1.4.Répartition des patients selon les manifestations cliniques.....	32
1.5.Répartition des patients selon les antécédents personnels.....	34
1.6.Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	36
1.7.Répartition des patients selon le traitement.....	38
1.8.Répartition des patients selon la sérologie.....	38
1.9.Allergie au blé.....	39



1.9.1.Répartition des taux d'IgE totale des patients .....	39
1.9.2.Répartition des patients d'allergie au blé selon les IgE spécifiques .....	41
1.9.3.Répartition des taux des IgE spécifiques .....	42
1.9.4.Répartition des patients selon les types de la sérologie allergie au blé.....	43
1.9.5.Répartition les patients douteux selon le sexe.....	44
1.9.6.Répartition les patients douteux selon le sexe et l'âge .....	45
1.10.Maladie cœliaque.....	46
1.10.1.Répartition des patients selon les types de la sérologie maladie cœliaque .....	46
1.10.2.Répartition des patients sérologie positive selon le sexe .....	47
1.10.3.Répartition des patients sérologie cœliaque positifs selon l'âge et sexe .....	48
1.10.4.Répartition des patients positifs selon le marquage sérologique .....	49
2.Etude génétique .....	50
2.1.Répartition des patients selon les années .....	50
2.2.Répartition des patients selon le sexe .....	51
2.3.Distribution des patients selon les résultats du typage HLA-DQ .....	52
2.4.Distribution des patients selon les résultats du typage HLA-DQ2 .....	53
2.5.Distribution des patients selon les résultats du typage HLA-DQ8 .....	54
2.6.Distribution des patients selon les résultats du typage d'haplotype HLA-DQ2 /DQ854	
2.7.Répartition du génotype HLA-DQ en fonction du sexe.....	55
2.8.Recherche des haplotypes autres que HLA-DQ2 /DQ8.....	57
2.9.Prévalence de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 .....	58
Conclusion et perspectives .....	61

## Reference bibliographie

## Annexes





## Introduction

Le gluten est un mélange de protéines de type prolamine, présentes principalement dans le blé, mais aussi dans d'autres céréales comme l'orge, le seigle et l'avoine. Ces protéines sont très résistantes à l'hydrolyse enzymatique assurée par les protéases du tractus gastro-intestinal humain, ce qui entraîne la formation de peptides partiellement digérés, parfois immunogènes. Ces fragments peptidiques peuvent induire, des réactions pathologiques telles que l'allergie au blé et la maladie cœliaque chez des individus génétiquement prédisposés, **(Balakireva et al., 2016)**.

Les troubles liés au gluten ont progressivement émergé comme une problématique de santé publique, avec une prévalence mondiale estimée à environ 5 % **(Elli et al., 2015)**. La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune chronique, affectant l'intestin grêle, induite par l'ingestion de gluten chez des individus présentant une prédisposition génétique **(Ludvigsson et al., 2013)**.

L'allergie au blé (AH) représente une autre forme de réponse immunitaire indésirable, déclenchée par les protéines du blé et des céréales apparentées, avec des présentations cliniques différentes selon la voie d'exposition. Dans ce cas, ce sont les anticorps IgE qui médient la réaction inflammatoire vis-à-vis de plusieurs allergènes du blé **(Ludvigsson et al., 2013)**.

Le diagnostic de la maladie cœliaque et de l'allergie au blé repose sur une combinaison d'éléments : les antécédents cliniques, les tests sérologiques, les examens fonctionnels dans le cadre allergique, ainsi que, pour la maladie cœliaque, des examens spécifiques, notamment la sérologie anti-transglutaminase et parfois une biopsie duodénale **(Elli et al., 2015)**. En complément, le typage HLA-DQ2/DQ8 constitue un outil important dans les populations à risque, notamment pour exclure la maladie cœliaque lorsque ces allèles sont absents **(Lázár et Snyder, 2018)**.

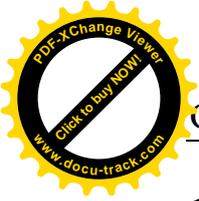
Dans un contexte où l'intolérance au gluten peut se manifester sous des formes immunologiques variées, comme l'allergie au blé ou la maladie cœliaque, il devient pertinent de s'interroger sur la contribution potentielle d'une étude épidémiologique croisée des données sérologiques et génétiques même si elles proviennent de groupes de patients distincts à une meilleure compréhension des profils cliniques et génétique (HLA) dans une population à risque ?

Le premier objectif de ce travail est de réaliser une étude rétrospective portant sur la sérologie de l'allergie au blé et la sérologie de la maladie cœliaque, chez **64** patients algériens,



afin de décrire le profil épidémiologique et immunologique des patients atteints, mettre en évidence le lien potentiel entre les deux pathologies, et démontrer l'importance de la sérologie dans le diagnostic différentiel de l'allergie au blé et de la maladie cœliaque.

Le deuxième objectif est de mener une étude génétique indépendante à partir d'un échantillon de **53** patients algériens suspects de maladie cœliaque (étude rétrospective), ainsi que de **6** nouveaux cas recrutés (étude prospective). Le typage HLA de classe II a été réalisé selon deux méthodes : par PCR en temps réel pour les six patients, et par PCR-SSP (Sequence-Specific Primers) pour deux d'entre eux. Cette analyse a pour but de décrire les profils génétiques HLA associés à la maladie, et démontrer l'intérêt du typage HLA dans le dépistage de la maladie cœliaque chez les patients à expression clinique suspecte.



## 1. Généralités

### 1. 1. La tolérance immunitaire

C'est un ensemble de mécanismes de contrôle qui permettent au système immunitaire de ne pas répondre aux antigènes du soi. C'est l'absence de réponse immunitaire spécifique aux antigènes du soi (**Janeway *et al.*, 2017**).

### 1. 2. L'intolérance alimentaire

C'est une réaction adverse d'ordre non immunologique qui peut être :

- métabolique : soit par déficit d'activité enzymatique soit par défaut de transporteur.
- pharmacologique : ce sont les fausses allergies alimentaires ou réactions pseudo-allergiques alimentaires (**Bouteloup, 2024**).

### 1. 3. Hypersensibilité alimentaire

C'est l'ensemble des réactions non toxiques déclenchées par l'ingestion d'un aliment, dont le mécanisme physiopathologique peut être soit immunologique, comme l'allergie alimentaire ou la maladie cœliaque, soit non immunologique, comme l'intolérance au lactose (**Bouteloup, 2024**).

### 1. 4. Allergie alimentaire

Implique toujours un mécanisme immunologique avec une réponse immunitaire excessive et spécifique, induite contre certaines protéines antigéniques, les allergènes, contenues dans l'aliment (**Bouteloup, 2024**).

### 1. 5. Blé

C'est l'une des principales céréales consommées et importante, car il constitue la principale source de gluten dans notre alimentation. Mais il peut être également responsable de diverses maladies allergiques respiratoires ou alimentaires.

### 1. 6. Gluten

Le gluten est la principale protéine structurale du blé, composée de deux fractions principales en fonction de leur solubilité dans les alcools aqueux : les gliadines solubles monomères et les gluténines peu solubles, qui sont divisées en sous-unités de haut poids moléculaire (HMW) et de bas poids moléculaire (LMW) (**Shewry *et al.*, 2002**) (**figure 1**)  
L'exposition au gluten peut être à l'origine de la maladie cœliaque chez les porteurs d'une

prédisposition génétique, car il est le facteur déclencheur externe de cette maladie. (Roujon et al, 2011)



Figure 1. Composition du gluten (JOLIVET, 2002)

## 2. La maladie cœliaque

### 2. 1. Définition de la maladie cœliaque

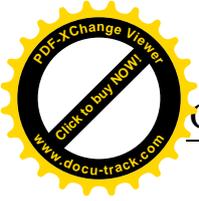
C'est une maladie auto-immune héréditaire, multifactorielle, qui affecte différents organes, principalement l'intestin grêle. Elle est induite par l'ingestion de gluten, ce qui entraîne une atrophie villositaire intestinale (Tkouba, 2008).

Cette entéropathie chronique touche le plus souvent des personnes de tous âges, prédisposées génétiquement (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8) (Husby et al., 2012).

### 2. 2. Historique

Le terme « cœliaque » provient du grec KOLIAKOS, qui signifie « douleur dans les intestins » (Husby et al., 2012).

- Au IIe siècle de notre ère, Aretaeus de Cappadoce est le premier à décrire cette maladie. Francis Adams a traduit ses œuvres en 1856.
- 1888 : Samuel Gee reformule la maladie sur la base d'observations cliniques (Gee, 1888).
- Au début du XXe siècle : Frédéric Still observe que les glucides sont moins bien supportés que les lipides et met en évidence l'impact défavorable de la douleur (1918).
- 1950 : Un docteur néerlandais, Willem Dicke, démontre que l'élimination du blé, du seigle et de l'avoine améliore grandement la condition des enfants touchés (Dicke et al., 1953).
- 1960 : Anderson confirme que le gluten est toxique pour les patients atteints de la maladie cœliaque.



- **1954** : Paulley dépeint les modifications histologiques observées dans le duodénum des patients atteints de la maladie cœliaque.
- **1986-1989** : Howell (1986) et Sollid (1989) soulignent tous deux l'importance de la prédisposition génétique HLA-DQ2 et DQ8.
- **1992** : Marsh établit les **5** phases histopathologiques de la lésion de la muqueuse intestinale

### 2.3. Epidémiologie

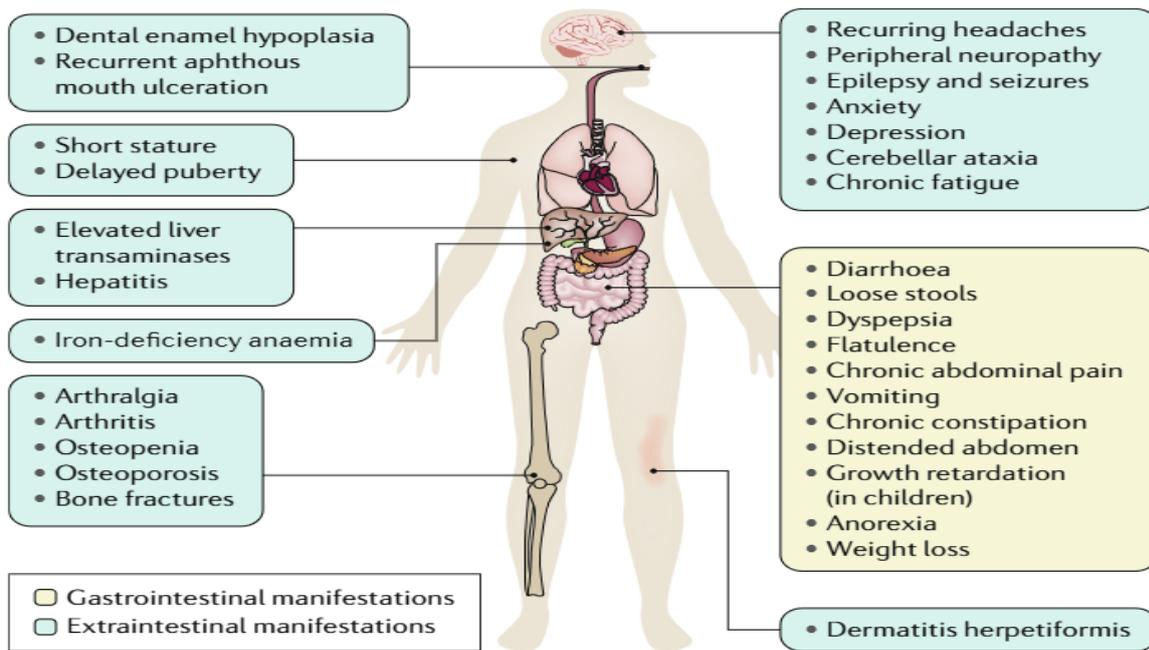
La maladie cœliaque est une maladie à prédominance féminine (**Nion-Larmurier et Cosnes, 2009**). Jusqu'à trois fois plus de femmes que d'hommes peuvent-être affectées (**Bai et al., 2016**). La prévalence mondiale de la maladie cœliaque (MC) parmi les adultes et les enfants à faible risque (population générale) variait de **0 à 5,6 %**, avec un taux moyen de prévalence de **1 %**. En Europe, la prévalence globale de la MC était de **1 %**, avec de fortes variations entre les pays. Des taux similaires ont été rapportés dans la population des États-Unis (**0,9 %**), dans de nombreux pays d'Amérique du Sud, ainsi que dans des pays développés majoritairement peuplés d'individus d'origine européenne, par exemple l'Australie (**0,4 %**) et la Nouvelle-Zélande (**1,1 %**). Dans certaines régions du monde en développement, des taux comparables à ceux de l'Europe ont été observés, notamment en Afrique du Nord (c'est-à-dire **0,5 %** en Égypte, **0,8 %** en Libye et **0,6 %** en Tunisie), au Moyen-Orient (**0,8 %** en Iran et **1 %** en Turquie), ainsi qu'en Inde (**0,4 %**) (**Lionetti et Catassi, 2014**).

La prévalence de la maladie coeliaque en Algérie varie selon les régions :

- Dans l'est algérien (wilayas de Guelma, Khenchla et Mila) la prévalence moyenne calculée sur les trois villes est d'au moins **1,33%** (**Boudraa et al., 2008**)
- Tébessa, la prévalence a évolué entre **2000** et **2014**. Elle est de **1.11%** (**Boukezoula et al., 2015**).
- À Constantine, la prévalence de la maladie a évolué entre **1996** et **2008**. Elle est de **0.97%** (**BOUASLA, 2011**).

### 2.4. Formes de la maladie cœliaque

Les signes cliniques de la maladie cœliaque peuvent être très divers, ce qui explique qu'elle soit largement sous-diagnostiquée (**Figure 2**).



**Figure 2.** Les manifestations cliniques de maladie cœliaque (Lindfors et al., 2019)

Selon les caractéristiques cliniques au moment du diagnostic, la maladie cœliaque peut être divisée en :

**a) - La forme symptomatique ou classique**

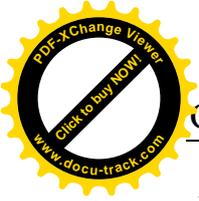
La forme la plus connue et la plus rapide à diagnostiquer. Cette forme se caractérise par des manifestations gastro-intestinales telles que la diarrhée chronique, la perte de poids, la fatigue, et les troubles de croissance chez les enfants (Catassi, 2022).

**b) - La forme non classique ou paucisymptomatique ou atypique**

La maladie cœliaque non classique est la manifestation la plus fréquente et se caractérise par des troubles intestinaux non spécifiques (par exemple, douleurs abdominales récurrentes, ballonnements, diarrhée ou constipation), des manifestations extra-intestinales (par exemple, carence en fer persistante, fatigue chronique ou hypertransaminasémie) ou d'autres manifestations ou complications systémiques, notamment des carences nutritionnelles (par exemple, en vitamine D, vitamine B12, folate, fer ou zinc), des arthralgies ou de l'arthrite, une alopecie, des stomatites récurrentes et de l'urticaire chronique (Catassi, 2022).

**c)- La forme asymptomatique ou silencieuse**

Le sujet ne présente aucun symptôme malgré qu'il ait des lésions histologiques propres à la maladie et des anticorps anti-endomysium ou transglutaminases (Vahedi et al., 2001).



#### d)-La forme latente ou potentielle

Cette forme est mise en évidence grâce aux études familiales. Elle est définie par l'absence des signes cliniques, sérologiques avec une réponse immunologique anormale au gluten (absence d'atrophie villositaire, anticorps positifs). Cette forme peut évoluer vers une forme symptomatique (**Vahedi et al., 2001**).

### 2.5. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux influencent la maladie cœliaque :

- Altération de microbiote intestinale et modification de la perméabilité de la muqueuse intestinale. Stress précoce
- Pollution ou hygiène excessive et des infections.
- Gluten, céréales toxique ou régime alimentaire accidentelles.
- Trouble d'origine auto immune ou association d'autres maladies auto-immunes.
- L'utilisation massive des antibiotiques à l'enfance.

### 2.6. Génétique de la maladie cœliaque

La forte prévalence de la maladie cœliaque (10 %) chez les apparentés au premier degré et la concordance de 70 % entre jumeaux identiques, soulignent la forte influence de facteurs génétiques. La contribution des gènes *HLA* a d'ailleurs été démontrée et documentée (**Cerf-Bensussan et Jabri, 2001**).

#### 2.6.1. HLA «*Human Leukocyte Antigen*»

Le système HLA est un groupe de gènes qui codent pour des protéines impliquées dans la reconnaissance et la présentation des antigènes aux cellules immunitaires exprimées sous forme d'hétérodimères composés d'une chaîne  $\alpha$  (alpha) et d'une chaîne  $\beta$  (bêta).

Il est polymorphe, multigénique, multi-allélique et Co-dominant (**Modie et Ciclitira, 2001**).

Le HLA occupe une région d'environ quatre millions de nucléotides sur le bras court du chromosome 6 (**région 6p21.31**), la région du génome la plus dense en gènes. Il est classé en trois catégories : **HLA de classe I**, **HLA de classe II** (qui sont dit classique) séparé par **HLA de classe III** (qui est non classique) (**figure 3**).

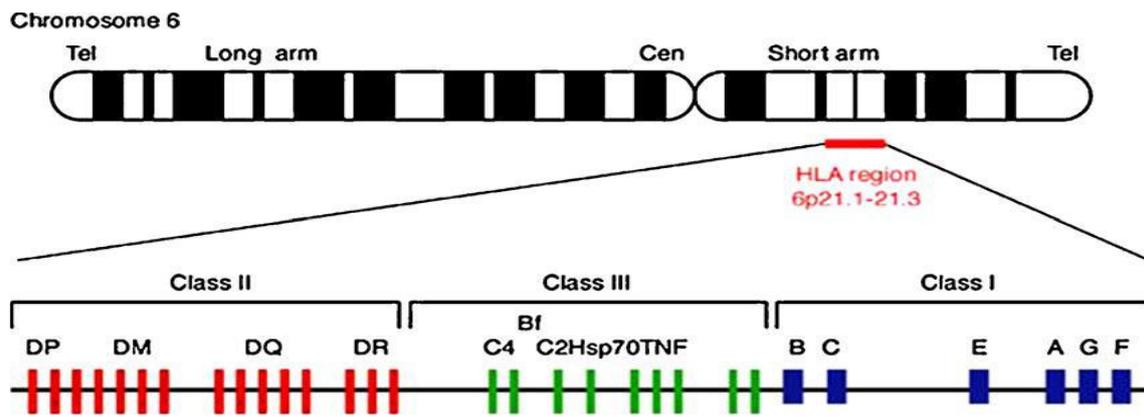


Figure 3. Organisation des gènes de différentes classes de système HLA (Moalic, 2008).

- **Les hétérodimères HLA de classe I** sont constitués d'une chaîne lourde alpha, codée par les loci HLA-A, HLA-B ou HLA-C, et d'une petite molécule de  $\beta$ 2-microglobuline dont le gène se trouve sur le chromosome 15. Les glycoprotéines codées par les gènes HLA de classe I (A, B et C) sont impliquées dans la présentation des antigènes endogènes aux lymphocytes CD8+, qui déclenchent une réponse cytotoxique immunitaire (Megiorni, Francesca, et Antonio Pizzuti.,2012)
- Dans la région de classe III se trouvent des gènes codant certains facteurs du complément (C2, C4 et Bf), la stéroïde 21-hydroxylase (CYP21), la protéine de choc thermique 70 (HSP70) ainsi que les facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et bêta (TNF- $\beta$ ) (Sollid, et al., 1993)
- HLA de classe II où les antigènes exogènes sont reconnus par les lymphocytes T CD4+, qui induisent ensuite une réponse humorale. Les hétérodimères HLA de classe II (chaînes alpha et bêta) sont codés par des gènes de la région HLA-D, qui comprend les gènes HLA-DP (DPA1 et DPB1), DQ (DQA1 et DQB1) ou DR (DRB1 et DRA) ou la chaîne DR $\alpha$  non polymorphe (Megiorni, Francesca, et Antonio Pizzuti.,2012)

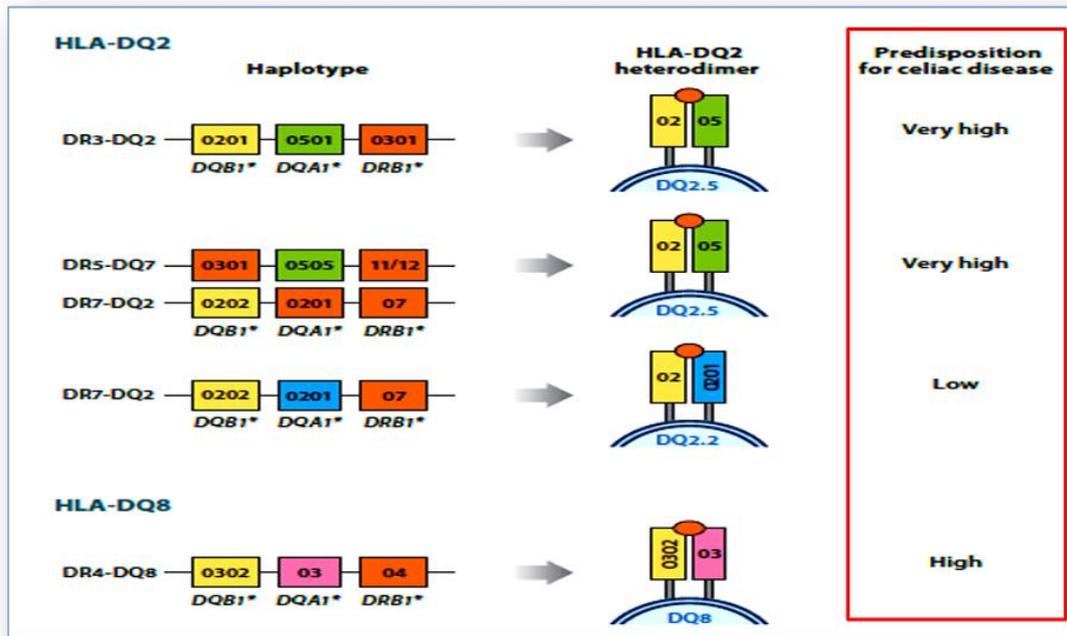
Les gènes HLA de classe I et II sont hautement polymorphes et présentent un fort déséquilibre de liaison (linkage disequilibrium, LD), c'est-à-dire que certaines combinaisons d'allèles sont héritées ensemble plus souvent que prévu. (Shen et al.,2010)

### 2.6.2. Les gènes associés avec la maladie cœliaque (région HLA)

La **susceptibilité génétique** de la MC est déterminée principalement au niveau du locus HLA-DQ : **90%** des patients MC exprimant **HLA-DQ2 ou DQ8** (Lindfors et al., 2019).

L'hétérodimère **HLA-DQ2.5**, une variante de la molécule DQ2, est le **plus permissif** pour le développement de la **maladie cœliaque**. Il est présent chez **environ 90 % des patients atteints**. Il est codé par les allèles **DQB1\*02 et DQA1\*05**. L'hétérodimère **HLA-DQ2.2** est similaire au DQ2.5, sauf que la **chaîne alpha (DQα)** est codée par **DQA1\*02** au lieu de **DQA1\*05**.

L'hétérodimère **HLA-DQ8** est codé par les allèles **DQB1\*03 :02 et DQA1\*03** ; seul le **DQ8**, codé par **DQB1\*03 :02**, est **permissif pour la maladie cœliaque**, et il est présent chez **environ 20 % des patients** (Almeida et al., 2016). Le risque de développer une MC dépend des allèles HLA-DQA1 et HLA-DQB1, et peut être évalué de très élevé à faible (**figure 4**).



Annu. Rev. Immunol. 2011. 29:493-526

Valérie Abadie,<sup>1</sup> Ludvig M. Sollid,<sup>2</sup> Luis B. Barreiro,<sup>3</sup> and Bana Jabri<sup>1,4,5</sup>

Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis

**Figure 4** Effet du dosage des haplotypes sur le risque de maladie cœliaque (MC)

### 2.6.3. Région hors HLA

Outre le HLA, 42 régions non HLA ont été associées à la maladie cœliaque. Cependant, l'effet de ces variants non HLA est relativement modeste et leur contribution au risque génétique de maladie cœliaque est estimée à environ 15 % (Lindfors et al., 2019). Ils interviennent dans le contrôle de la réponse immunitaire et, parmi eux, on trouve les gènes

codant pour IL2, IL21, CTLA4, CCR3, IL 12A, AH2B3 et TAGAP (Hunt et al., 2008).

## 2.7. Physiopathologie

La physiopathogénie de la maladie comporte un effet complexe entre les facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques (Kagnoff.,2007).

La maladie cœliaque met en jeu à la fois une réaction immunitaire innée et adaptative. Le gluten ingéré est partiellement digéré par une combinaison d'organismes hôtes (digestifs) et microbiens (intestin grêle). Puis transportées principalement par des voies transcellulaires, et éventuellement paracellulaires, vers la lamina propria. Ensuite, la transglutaminase 2 activée (TG2; également connue sous le nom de transglutaminase tissulaire), une enzyme qui est exprimée dans de nombreux types de cellules, est sécrétée dans la matrice extracellulaire. La tTG catalyse la désamidation du gluten en peptides, qui peuvent ensuite se lier plus efficacement aux molécules HLA-DQ sur les CPA. Les complexes TG2-gluten peuvent activer les cellules B pour produire des auto-anticorps. Les CD4<sup>+</sup> spécifiques au gluten sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interféron (IFN)  $\gamma$ , l'interleukine (IL)-21 et le facteur de nécrose tumorale (Verdu et al., 2021) (Figure 5).

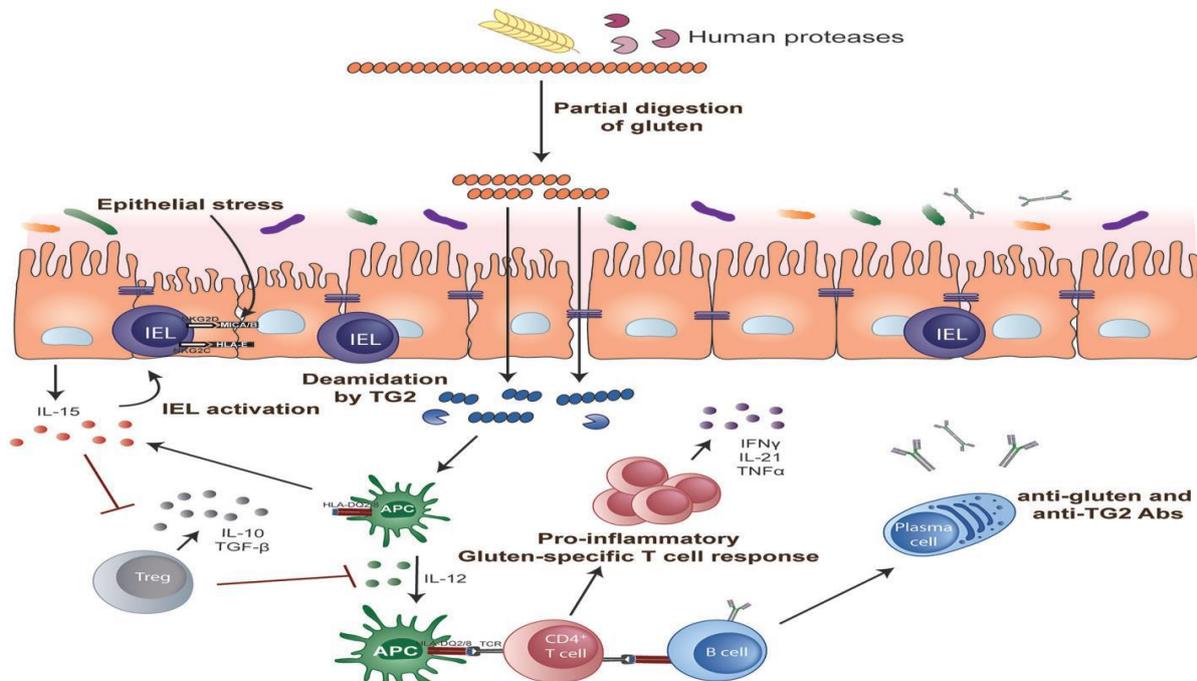


Figure 5. Physiopathologie de la maladie cœliaque.



## 2.8. Diagnostic de la maladie cœliaque

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur la combinaison clinique, biologiques et histologiques.

### 2. 8. 1. Sérologie de la maladie cœliaque

Le dépistage sérologique de la MC doit toujours être réalisé après qu'un régime avec gluten car les recommandations (NICE 2015) insistent pour que le patient consomme du gluten régulièrement (>1 repas par jour pendant  $\geq 6$  semaines) avant les dosages sérologiques.

Les principales cibles sérologiques sont l'enzyme transglutaminase tissulaire (TG2), l'endomysium, et la gliadine.

Les tests sérologiques les plus utilisés sont donc : les IgA anti-TG2, les IgA anti-endomysium (EMA), les IgA anti-peptides déamidés de gliadine (DGP) et IgG (NICE, 2015). Une sérologie positive rend le diagnostic hautement suspect mais individuellement aucun test n'a une spécificité et une sensibilité suffisante pour imposer un RSG ad vitam. De plus, la performance de ces différents tests varie entre les laboratoires, ainsi pour les anti-tTG la sensibilité peut varier de 63 % à 93 % et la spécificité de 96 % à 100 % (Li et al.,2009). Chez un patient avec régime normal, l'étape initiale consiste à rechercher des AC anti-tTG IgA. Le dosage des IgA totaux doit y être associé afin d'exclure le risque de faux négatif induit par un déficit en IgA. Dans ce cas, la présence d'anti-tTG IgG et/ou anti-DPG IgG doit être recherchée. En dehors du déficit en IgA, l'apport diagnostique des anti-DPG IgG est discutée. Son élévation isolée n'ayant pas une valeur prédictive significative, sa recherche systématique n'est donc pas recommandée. Selon l'ACG, la recherche d'anti-AEM chez l'adulte n'est pas proposée en raison de sa disponibilité inconstante et de la variabilité des résultats selon le laboratoire. Toutefois, en cas de taux sériques d'anti-tTG peu élevé ou de situation diagnostique incertaine, nous proposons de l'utiliser comme test de confirmation en raison de sa spécificité élevée (Leffler, Daniel A., et Detlef Schuppan.,2010)

### 2. 8. 2. Diagnostic histologique (biopsie duodénale)

L'endoscopie et la biopsie duodénale reste le « gold standard » pour confirmer la maladie cœliaque. Une endoscopie est réalisée avec plusieurs biopsies duodénales (au moins 4 dans le bulbe distal et 1 dans le duodénum proximal) chez un patient encore sous régime contenant du gluten.

L'examen histologique recherche les lésions intestinales caractéristiques selon la

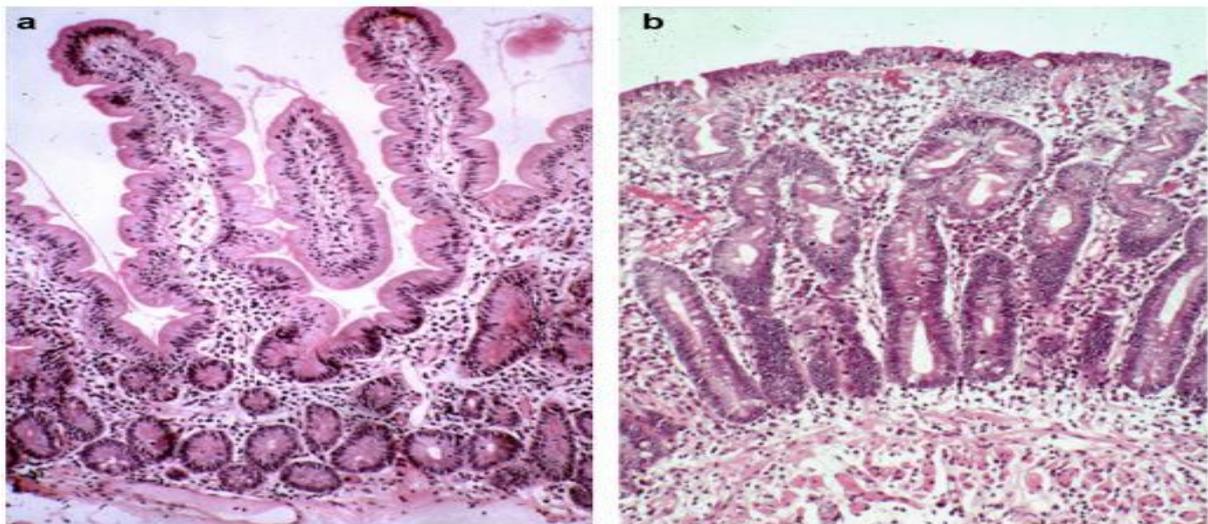
classification de Marsh–Oberhuber, un système utilisé pour décrire les lésions histologiques (lésions du tissu) observées dans l'intestin grêle lors de la maladie cœliaque et qui comprend différents stades

- Une infiltration intraépithéliale en lymphocytes (type 1),
- Une hyperplasie cryptique (type 2)
- L'atrophie villositaire (type 3), où les villosités sont partiellement (3a), quasi-totales (3b) ou totalement aplaties (3c) (**Dickson et al., 2006**).

Les scores Marsh 3 type ou la présence d'une atrophie villositaire (**figure 6**) avec cryptes hyperplasiques est très évocatrice de maladie cœliaque.

En pratique, on confirme le diagnostic si le prélèvement duodénal montre une lésion de type 3.

Les concordances séronémie /histologie doivent être vérifiées et, en cas d'incohérence (p. ex. Marsh  $\leq 1$  malgré sérologie positive), on peut discuter un second avis ou une reprise de biopsies (**Dickson et al., 2006**)



**Figure 6.** A : muqueuse intestinale normale : villosités de hauteur normale. B : maladie cœliaque : atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intra épithéliaux et de la cellularité du chorion. (Brousse, 2001).

### 2. 8. 3. Diagnostic génétique : Typage HLA

Le typage HLA-DQ2 /DQ8 est un examen de biologie moléculaire et de génie génétique qui recherche la prédisposition génétique associés à la maladie cœliaque c'est à dire les haplotypes de susceptibilité (gènes HLA de classe II).

Le typage HLA exclue la maladie s'il y a absence des allèles (DQ2 / DQ8) responsable



de cette maladie.

## 2.9. Maladies associées à la maladie cœliaque

La MC est associée à un certain nombre de maladies auto-immunes et non auto-immunes (Lee, Susie K., et Peter Hr Green, 2006) (Tableau 1).

**Tableau 1. Maladies associées à la maladie cœliaque**

**Table 1 Diseases associated with celiac disease**

Category	Disease
Neurologic	Peripheral neuropathy [71,121 – 125], cerebellar ataxia [126 – 128], epilepsy [76], migraines [129]
Endocrine	Type 1 diabetes mellitus [130 – 132], autoimmune thyroid disorders [133], Addison's disease [117], alopecia areata [134]
Cardiac	Idiopathic dilated cardiomyopathy [135], autoimmune myocarditis [120]
Hepatic	Primary biliary cirrhosis [136], autoimmune hepatitis [137,138], autoimmune cholangitis [139]
Other	Anemia [140], osteoporosis [141], Turner syndrome [142], Down syndrome [143], dental enamel defects [144], sarcoidosis [145], recurrent acute pancreatitis [87]
Rheumatologic	Oligoarticular arthritis [61], juvenile arthritis [65], Sjogren's syndrome [96]

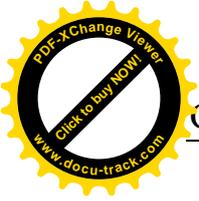
## 3. Allergie au blé

### 3.1. Définition

C'est une réaction immunologique à médiation par les immunoglobulines E (IgE) et non-IgE, déclenchée par l'ingestion ou l'inhalation des différentes protéines contenues dans le blé comme gluten, gliadine (Cianferoni,2016)

### 3.2. Historique

- (1700) Bernardino Ramazzini évoque pour la première fois « l'asthme du boulanger », maladie liée à l'inhalation de particules de farine.
- (1909) Première démonstration de réaction cutanée immédiate aux extraits de blé chez un boulanger asthmatique professionnel.
- (1911) Leonard Noon et John Freeman élaborent la première immunothérapie allergique contre le pollen des graminées, ancêtre des thérapies de désensibilisation pour les allergies.



- (1929) De Besche consacre officiellement l'expression « asthme du boulanger » comme maladie professionnelle allergique due à la farine de blé.
- (Années 1970-1990) L'immunoblot et le clonage moléculaire ont permis d'identifier environ vingt protéines de blé (albumines, globulines, prolamines – gliadines et glutenines –, inhibiteurs d' $\alpha$ -amylase/trypsine, protéines de transfert des lipides, peroxydases) à l'origine de l'asthme du boulanger et d'autres réactions allergiques

### 3. 3. Epidémiologie

Les taux de prévalence d'allergie au blé varient selon des méthodes de diagnostic utilisées et selon les régions et aussi selon les facteurs environnementaux.

- **Europe** : Prévalence confirmée par test de provocation orale : Environ 0,1%  
Prévalence auto-déclarée : Varie de 0,1 % à 6,0 % selon les études (**Ricci et al.,2019**)
- **Chine** : chez les patients allergiques : 7,30 % (**Yang et al.,2023**)
- **Japon** : 0,21 % (**Yang et al.,2023**)
- **Afrique de Sud** : 4,3 % dans les zones urbaines (**Botha et al.,2019**)

### 3. 4. Aspects cliniques

#### 3. 4. 1. Formes d'allergie au blé

##### 3. 4. 1. 1. La forme classique

Cette forme implique une réaction auto-immune immédiate, c'est à dire les IgE-médiée avec une symptomatologie ou des manifestations digestives (gastro-intestinale), cutanées et possiblement respiratoires, juste après la consommation de blé.

Elle se rencontre beaucoup plus rarement chez l'adulte que chez l'enfant. (**Bouteloup, 2024**).

##### 3. 4. 1. 2. Anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique

C'est une réaction immunitaire induite après la conjugaison de deux facteurs, l'ingestion de blé et l'activité physique intense, car ce dernier déclenche la libération des médiateurs chimiques, tel que l'histamine, qui entraînent les symptômes de l'anaphylaxie (**Asero et al., 2018**). Cette forme particulière d'allergie au blé, IgE médiée, est rencontrée plus communément chez l'adulte et chez l'adolescent (**Faihs et al., 2023**).



### 3. 4. 1. 3. Asthme professionnel (asthme du boulanger) et rhinite

La rhinite, une inflammation de la muqueuse nasale et l'asthme, sont causés par des expositions à des allergènes présents dans la farine de blé (Quirce et al.,2013), qui, inhalée, va provoquer des symptômes respiratoires. Cette forme est l'un des types d'allergies respiratoires.

### 3. 4. 1. 4. Allergie au blé non-IgE médiée

C'est une inflammation chronique dans le cas de l'ingestion de blé, impliquée pas les IgE. La plus fréquente chez l'enfant, notamment le nourrisson, responsable de manifestations digestives chroniques, sous la forme d'une entéropathie, ou encore d'une œsophagite ou d'une gastroentérite à éosinophiles (Bouteloup, 2024).

### 3. 4. 2. Caractéristiques cliniques

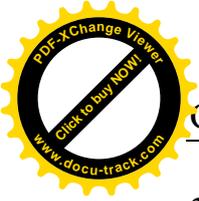
Ces réactions antigène-anticorps déclenchent des symptômes tels que :

- Un gonflement des muqueuses de la bouche et de la gorge
- Des difficultés à avaler
- Un essoufflement
- Des diarrhées
- Des vomissements
- Des crampes abdominales
- Des réactions asthmatiques et des éruptions cutanées.

En outre, une réaction systémique soudaine peut entraîner une chute de la pression artérielle, pouvant être fatale par choc anaphylactique (Hadjivassiliou et al., 2015)

### 3. 4. 3. Les syndromes associés

- Syndrome d'hyper-IgE (syndrome de Job)
- Syndrome de Wiskott-Aldrich
- Syndrome de Netherton
- Mutations du gène de la filaggrine (FLG)
- Syndrome CHARGE



### 3. 5. Facteurs environnementaux

Parmi les facteurs environnementaux de l'allergie au blé on trouve :

- Antécédents familiaux d'allergies.
- Âge précoce (nourrissons et jeunes enfants).
- Sexe féminin.
- Exposition professionnelle à la farine de blé.
- Réactions croisées avec le pollen de graminées.
- Introduction précoce ou excessive de céréales contenant du gluten.
- Pollution et qualité de l'aire.

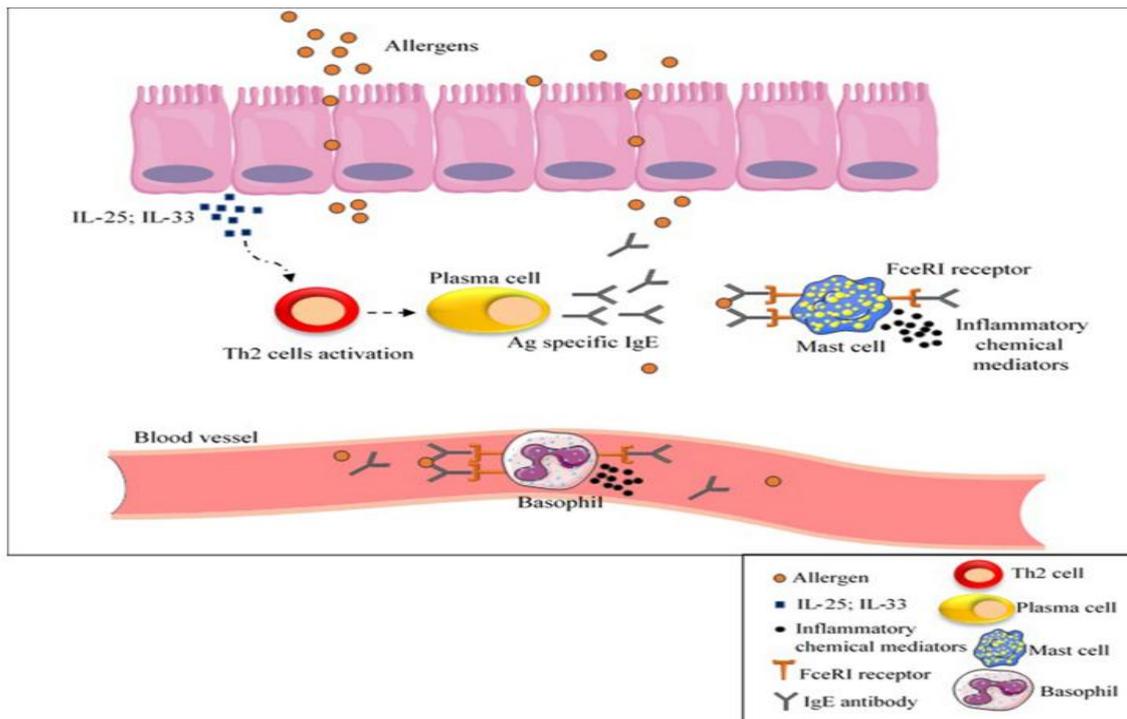
### 6. Les gènes associées à l'allergie au blé

Le blé est un aliment de base consommé par des milliards de personnes dans le monde. Cependant, certaines ont développées une allergie au blé. Il est donc évident que la susceptibilité génétique à développer une allergie au blé varie d'une personne à l'autre. Huit études ont rapporté des facteurs génétiques spécifiques associés aux allergies au blé, notamment : **TLR4, IL-4, IL-4R**, le **gène de la filaggrine**, des **variants de la classe II du HLA, RBFOX1, IL-18** et **MBL** (Arul Arasan et al., 2025).

### 3. 7. Physiopathologie

L'allergie au blé est une réaction immunitaire médiée par les immunoglobulines E. Lors du premier contact avec les protéines du blé comme les gliadines, les cellules présentatrices d'antigènes, comme les cellules dendritiques, activent les Th2, qui stimulent les lymphocytes B à produire des IgE spécifiques. Ce dernier va se fixer sur les récepteurs des mastocytes et des basophiles.

Après une nouvelle exposition au blé, les allergènes du blé croisent ces IgE, provoquant une dégranulation cellulaire et la libération des médiateurs, comme l'histamine, la prostaglandine, etc..., qui vont conduire à l'apparition immédiat des symptômes d'une allergie, tels que l'urticaire, des troubles digestifs, respiratoires, un choc anaphylactique (dans les cas sévères) (**figure 7**)



**Figure 7. Mécanisme de l'allergie au blé (Asri et al., 2021)**

### 3. 8. Diagnostic de l'allergie au blé

Le diagnostic de l'allergie au blé repose sur une approche méthodique combinant l'anamnèse, l'examen clinique et des tests spécifiques.

#### 3. 8. 1. Anamnèse

C'est un interrogatoire essentiel pour identifier les symptômes associés à la consommation de blé et les manifestations cliniques correspondantes. Cette auto observation facilite l'identification des corrélations entre l'ingestion de blé et l'apparition des symptômes.

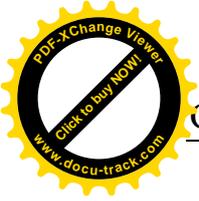
#### 3.8. 2. Tests cutanés (prick-test)

Le test cutané par piqure est l'examen de première intention pour suspecter une allergie au blé.

#### 3. 8. 3. Dosage des IgE spécifiques (test sérologique)

La mesure des IgE spécifiques au blé se fait sur un sérum (technique ImmunoCAP ou équivalent). Un seuil de positivité générique est généralement fixé autour de 0,35 kU/L, mais les valeurs doivent être interprétées avec prudence

Il existe un diagnostic moléculaire (component-resolved) du blé : on peut doser les



IgE dirigées contre des protéines allergéniques spécifiques du blé. Parmi elles, l' $\omega$ -5-gliadine (Tri a 19) est un composant majeur de l'allergie au blé, notamment dans l'anaphylaxie induite par l'exercice (WDEIA).

Une IgE spécifique  $\geq 0,41$  kU/L à la Tri a19 a montré une spécificité de 96 % dans une étude de confirmation d'allergie au blé.

D'autres composants (Tri a14, LTP du blé...) peuvent être étudiés pour affiner le profil. La détection d'IgE spécifiques à un composant particulier peut aider à distinguer une allergie primaire au blé d'une simple réactivité croisée (par exemple avec le pollen) (Cianferoni et al., 2016).

### 3. 8. 4. Épreuve de provocation orale (EPO)

L'épreuve de provocation orale contrôlée (EPO), souvent en double-aveugle avec placebo, est le gold standard pour confirmer ou infirmer une allergie alimentaire au blé.

Elle consiste à faire ingérer progressivement du blé (sous forme de farine diluée ou d'aliment contenant du blé) en doses croissantes en milieu médical, tout en surveillant les signes d'une réaction allergique. Cette épreuve doit être réservée aux centres spécialisés (risque d'anaphylaxie). Elle est indiquée lorsque le diagnostic reste incertain après interrogatoire et tests (prick-test et IgE).

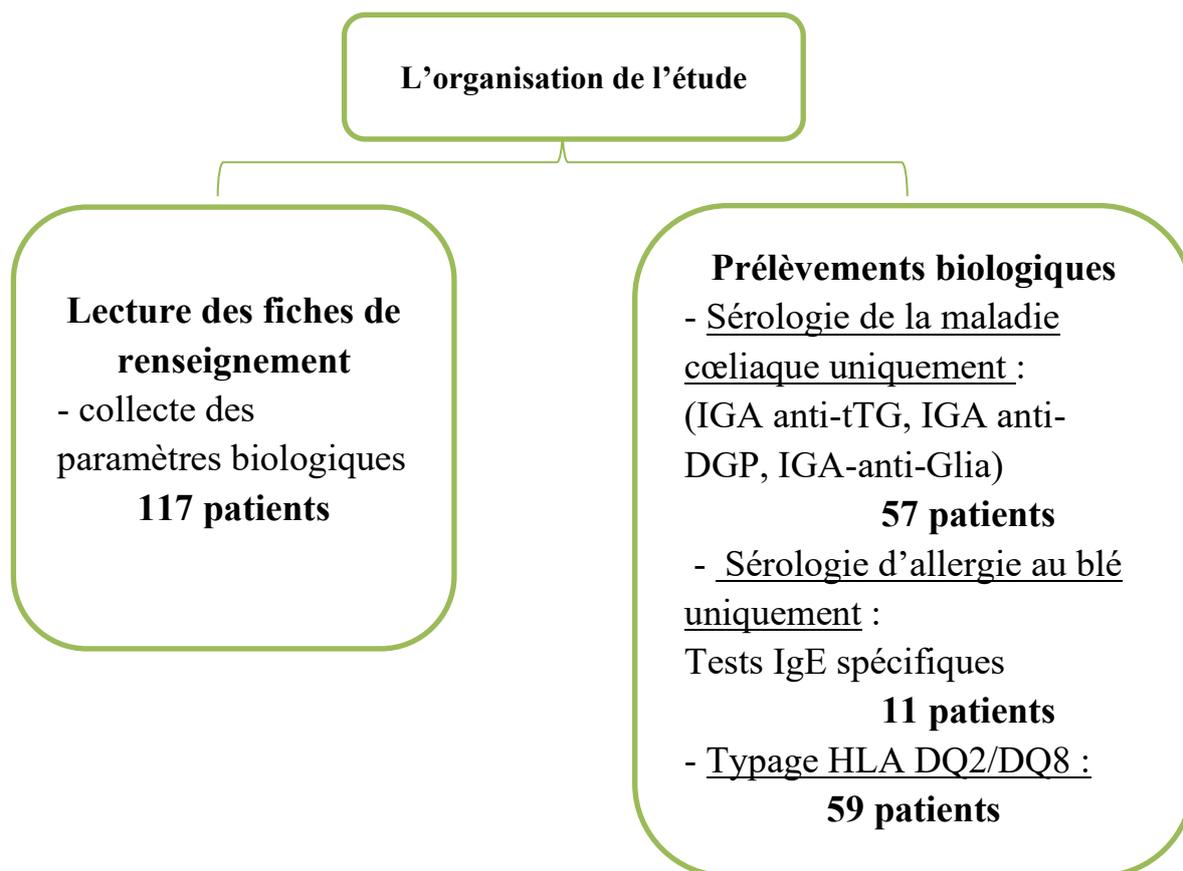
L'EPO est le seul examen permettant de trancher : un résultat positif confirme l'allergie au blé, un résultat négatif (tolérance lors de l'épreuve) la réfute. Notons que, en cas de suspicion d'allergie au blé dépendante de l'exercice (WDEIA), l'épreuve standard peut être complétée par un exercice physique contrôlé après ingestion (pour reproduire la réaction caractéristique) (Cianferoni et al., 2016).



## II. Matériel et Méthodes

La présente étude a été réalisée au service d'Immunologie de l'Hôpital MUSTHAPHA BACHA, dans **3** unités (l'unité allergologie, l'unité auto-immunité et l'unité HLA) sous la supervision du **docteur Naci**, durant la période allant du **02** février au **01** juin **2025**.

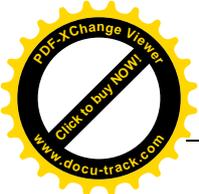
L'étude a été réalisée sur un échantillon de **117 patients** et a suivi le schéma d'organisation suivant :



### II. 1. Population étudiée

L'étude a été réalisée sur un échantillon de (**n=117**) patients provenant de différents services (service gastrologie, diabétologie, néphrologie, pédiatrie, pneumologie). Ils ont été recrutés à partir de l'exploration des fiches clinico-biologiques, répertoriant plusieurs paramètres. Pour notre étude, nous avons retenu les paramètres suivants

- âge,
- sexe,
- symptômes clinique,
- antécédents personnels,



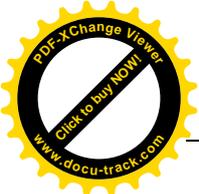
- antécédents familiaux,
- les tests sérologiques
- le typage HLA

Du fait que les fiches des patients ne comportaient pas toutes les informations requises, sur les **117** patients de notre échantillon il a été constaté que :

- **64** patients avaient subi des analyses sérologiques (allergie au blé, maladie cœliaque) entre **septembre 2024** et **avril 2025**. Parmi les **64** patients, **57** ont subi la sérologie maladie cœliaque (dont 4 ont subi sérologie allergie au blé également), **11** ont subi la sérologie allergie au blé (dont 4 ont subi sérologie maladie cœliaque également).
- En résumé, **53** patients ont subi uniquement la sérologie maladie cœliaque et **7** **uniquement** la sérologie allergie au blé alors que **4** ont subi les **2** sérologies.
- **59** patients avaient effectué un typage HLA-DQ entre l'année **2019** et l'année **2025**. Parmi les **59** patients, **53** été issue d'archives et **6** patients ont effectué un typage HLA et qui sont les mêmes patients qui ont subi la sérologie maladie cœliaque et sérologie allergie au blé (**5** patients ont été retenus à partir des **7** patients qui ont subi l'analyse d'allergie au blé uniquement, et **1** patient a été retenu à partir des **4** patients qui ont subi les deux sérologies maladie cœliaque et allergie au blé à la fois).

## II.2. Matériel non biologique

- Pour la préparation des échantillons il a été utilisé des **tubes EDTA**, des **tubes Eppendorf**, des **tubes secs**, des **micropipettes**, une centrifugeuse **UNIVERSAL 320 R** un vortex (**Voir Annexe**).
- Pour la sérologie d'allergie au blé, il a été utilisé l'appareil **Immulite 2000xpi** (**Voir Annexe**).
- Pour la sérologie de la maladie cœliaque, il a été utilisé le **coffret FIDIS™ Celiac DPG** (**Theradiag**) et la technologie **Luminex Xmap** et l'unité de filtration **Pall corporation** (**Voir Annexe**).
- Pour l'extraction d'ADN à partir du sang total, l'extracteur d'acides nucléiques **Maxwell® RSC** et le spectrophotomètre **NANODROP LITE Spectrophotometer** pour la quantification et le contrôle de la quantité de l'ADN g (**Voir Annexe**).
- Pour la qPCR, le système Applied Biosystems **7500 Real-Time PCR System ABI 7500** ainsi que le kit de détection **GeneMAP™** (**Voir Annexe**).



- Pour la PCR SSP, il a été utilisé le **kit de typage HLA ONE LAMBDA**, un thermocycleur **Veriti 96 Well Thermal Cycler**, un transilluminateur UV **PACIFICIMAGE ELECTRONICS** et **Micro SSP™ Gel System** pour la préparation du gel d'agarose (**Voir Annexe**).

## II. 3. Méthodes

### 3.1. Préparation des échantillons

- Pour la sérologie de la maladie cœliaque le sang prélevé est mis dans un tube sec, alors que pour la sérologie de l'allergie au blé le sang est mis dans un tube contenant de l'héparine. Après une centrifugation réalisée à 3500 tours pendant 12 minutes pour récupérer le sérum et le plasma par la centrifugeuse **UNIVERSAL 320 R**, après les conservés à (-20c°).
- Pour le typage HLA-DQ, les prélèvements de sang sont mis dans des tubes EDTA et conservés à - 20C°.

### 3.2. Sérologie de l'allergie au blé

La recherche des **IgE spécifiques au blé** a été réalisée par **IMMULITE 2000xpi** qui est un analyseur d'immunoassay system basé sur la **technologie de chimiluminescence** pour détecter la **sensibilisation allergique au blé** par dosage des **IgE spécifiques**.

#### 3. 2.1. Principe

L'instrument utilise comme phase solide des billes de polystyrène recouvertes d'antigène ou d'anticorps spécifiques au dosage.

Une bille est distribuée dans un godet réactionnel spécifiquement conçu qui sert de récipient pour l'incubation, le lavage et le développement de la réaction.

Lorsque l'échantillon a été incubé avec un réactif marqué à la phosphatase alcaline, le mélange réactionnel est séparé de la bille par centrifugation verticale du godet réactionnel à grande vitesse. Le liquide est transféré vers une chambre coaxiale intégrée à la station de lavage des billes/godets. Quatre lavages discrets sont effectués en quelques secondes afin que les godets réactionnels puissent être traités séquentiellement avec une synchronisation uniforme. La bille demeure dans le godet réactionnel sans marqueur non lié résiduel.

Le marqueur lié est alors quantifié à l'aide d'un substrat dioxétane afin de produire de la lumière. De la lumière est émise lorsque le substrat chimiluminescent entre en réaction avec



le marqueur phosphatase alcaline qui est lié à la bille. La quantité de lumière émise est proportionnelle à la quantité d'analyte présente initialement par le tube dans l'échantillon. Cette émission de lumière est détectée photomultiplicateur (PMT) et les résultats sont calculés pour chaque échantillon.

### 3.3.2. Etapes de la sérologie

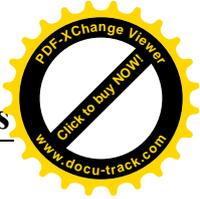
1. Nettoyage quotidien des sondes.
2. La sélection de MARCHE de l'IMMULITE 2000 sur l'écran de démarrage.
3. Vérification des indicateurs d'état du système, et remplir ou vider les réservoirs.
4. Amorçage des pipeteurs des échantillons et des réactifs, la sonde d'eau et la sonde du substrat.
5. Lecture de la cartouche d'allergène sur le carrousel des réactifs en utilisant le scanner d'image.
6. Chargement des échantillons de patients, les contrôles, les ajusteurs et les diluants sur le carrousel des échantillons.
7. Vérification de la quantité suffisante pour cartouches de réactifs et les cartouches de billes correspondantes afin de traitement des tests.
8. Association des numéros d'attribution aux tests demandés par l'intermédiaire de l'écran Liste de travail.
9. Sélection de MARCHE pour lancer le test automatisé.
10. Récupération des résultats
11. Interprétations des résultats (figure 8).

**Dosage des IgE spécifiques d'allergènes :**  
*Technique par chimiluminescence*

**Interprétation :**

Classe	0	1	2	3	4	5	6	
Limite (KU/l)	<0.10	0.10-0.34	0.35-0.69	0.70-3.49	3.5-17.49	17.5-52.49	52.5-99.99	≥ 100
Réactivité par allergène	Absence ou indétectable	Très bas	Bas	Moyen	Elevé	Très élevé		

**Figure8.** Les classes des IgE spécifiques



### 3.3. Sérologie de la maladie cœliaque

La recherche des anticorps IgA anti-tTG, IgA anti-DGP et IgA-AGA était réalisée à l'aide du coffret FIDIS™ Celiac DPG (Theradiag), en utilisant la technologie de **Luminex xMAP**.

#### 3.3.1. Principe du coffret FIDIS™ Celiac DPG (Theradiag)

Le coffret FIDIS™ Celiac DPG (Theradiag) constitue une méthode d'identification semi-quantitative d'autoanticorps humains d'isotype IgA dirigés contre la gliadine, les peptides gliadine déamidée et l'enzyme transglutaminase tissulaire, qui sont des marqueurs sérologiques essentiels dans le diagnostic de la maladie cœliaque.

La technologie FIDIS™ repose sur l'utilisation de microsphères de taille uniforme et de couleurs différentes (du rouge à l'infrarouge), sur lesquelles sont fixées les molécules (anticorps/antigènes) dosées simultanément. Cette technologie permet de doser potentiellement plus de 100 analytes pour chaque échantillon, dans un seul puits. Les échantillons sont dilués et mélangés avec les microsphères. Les anticorps spécifiques s'ils sont présents se fixent sur les antigènes coatés. Leur révélation se fait à l'aide d'un conjugué phycoérythrine.

Les échantillons sont analysés à l'aide du cytomètre de flux FIDIS™. L'identification de chaque analyte se fait à l'aide de 2 lasers permettant d'identifier la signature colorée de chaque bille et de quantifier le taux d'analytes fixés sur celle-ci (BIOSYNEX, Theradiag).

#### 3.2.2. Etapes de la sérologie

##### 1. Préparation des microsphères :

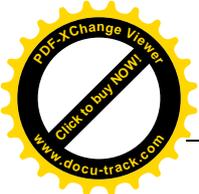
- Reconstitution de la solution de microsphère en ajoutant tout le flacon D de tampon de reconstitution des billes au flacon A et les vortexer après 5 minutes.

##### 2. Préparation des échantillons et des contrôles :

- Dilution des échantillons et les contrôles dans le tampon de dilution (B1) (10 µl d'échantillon dans 2000 µl de tampon de dilution (B1)) + agitation.

3. Planification de la disposition des puits en utilisant la feuille de travail contenue dans le coffret du kit pour noter la localisation des échantillons : 1 puit pour le blanc réactif, 1 puit pour le contrôle négatif, 1 puit pour le contrôle positif, 2 puits pour le calibrateur avec détermination du nombre exact de puits nécessaires et de leur attribution.

4. Ajout de 50 µl des microsphères dans chaque puit (après avoir agité le flacon des



microsphères) puis couverture de la plaque et l'incubation pendant 30 minutes à température ambiante.

5. Premier lavage (2 cycles avec tampon C1) :

- Placement de la plaque sur l'unité de filtration (robinet « casse vide » fermé) après d'avoir retiré le couvert.
- Démarrage de la pompe et aspiration après l'ouverture du robinet « casse vide » et le refermer aussitôt.
- Ajout de 300 µl du tampon C1, puis redémarrage de la pompe et répétition de l'aspiration (cette étape x 2).
- Retrait de la plaque et séchage par un papier absorbant pour retirer le résidu.
- Filtrage de la plaque sur le laveur et la sécher à nouveau.

6. Ajout de 100 µl de conjugué dans chaque puit après la couverture de la plaque et l'incubation pendant 30 minutes à température ambiante.

7. Deuxième lavage (le même protocole que le premier lavage).

8. Ajout de 100 µl de tampon B1 dans chaque puit.

9. Programmation du protocole d'analyses au niveau du FIDIS IN et lecture finale.

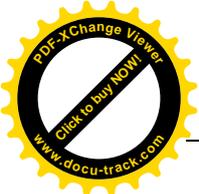
- Positif supérieur ou égale à 10 fois la normale soit 200 AU/ml.
- Douteux entre (20 AU/ml et 200 AU/ml).
- Négatif inférieur à 20 AU/ml

### 3.4. Typage HLA (DQ2, DQ8, DR4)

Dans le cadre de notre étude sur le typage HLA, nous avons collecté les informations répertoriées dans les fiches de renseignement de (n=53) patients ayant déjà subi un typage HLA-DQ2/HLA-DQ8 par les trois différents types de PCR (PCR en temps réel, PCR SSP, PCR SSO) entre 2019 et 2025, au sein de l'unité HLA du service d'immunologie.

Au cours de notre présence au laboratoire d'immunologie, il nous a été possible d'effectuer pour six nouveaux patients, deux types de PCR :

- 1) PCR en temps réel pour les six patients dans le cadre du marquage des deux allèles HLA-DQ2, HLA-DQ8 et HLA-DR4.
- 2) PCR SSP pour deux patients parmi les six patients, afin de déterminer la présence ou l'absence de l'allèle HLA-DQ8.



### 3.4.1. Extraction d'ADNg

L'extraction d'ADN à partir de sang total a été réalisée par le kit d'ADN sanguin Maxwell® RSC.

Le kit d'ADN sanguin Maxwell® RSC est conçu pour une extraction automatisée optimale de l'ADN à partir d'échantillons de sang total jusqu'à 300 µl à l'aide des instruments Maxwell® RSC.

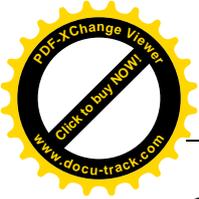
#### 3.4.1.1. Principe de l'instruments Maxwell® RSC

Il purifie les échantillons grâce à une nouvelle particule paramagnétique, appelée MagnaCel™, qui fournit une phase solide mobile optimisant la capture, le lavage et la purification de l'ADNg. Cette particule utilise une liaison cellulosique des acides nucléiques et offre une capacité de liaison supérieure et un éluat plus propre que la purification d'ADN traditionnelle, tout en permettant un gain de temps grâce à l'automatisation.

L'instrument Maxwell® RSC peut traiter de 1 à 16 échantillons dans une durée de 40 minutes en une seule analyse.

#### 3.4.1.2. Etapes d'extraction d'ADN g

1. Allumage de l'instrument Maxwell® et lancement de logiciel.
2. Préparation des échantillons de sang total :
3. Agitation des échantillons du sang pendant au moins 5 minutes à température ambiante.
4. Placement des cartouches à utiliser dans le plateau, le puit n° 1 (le plus grand) étant orienté à l'opposé du tube d'éluion.
5. Retrait du plastique de chaque cartouche.
6. Transfert de 250 µl de chaque échantillon de sang du tube de départ vers le puit n° 1 (le plus grand) de chaque cartouche.
7. Placement du piston dans le puit n° 8 de chaque cartouche (le puits n° 8 est le plus proche du tube d'éluion).
8. Placement d'un tube d'éluion vide (ependorf) dans l'emplacement prévu à cet effet pour chaque cartouche.
9. Ajout de 200 µl de tampon d'éluion au fond de chaque tube d'éluion.
10. Placement des cartouches dans l'instrument.
11. Démarrage de l'extraction automatisée.



### 3.4.2. Quantification et contrôle de la quantité de l'ADNg

Le dosage de l'ADN extrait se fait par la spectrophotométrie qui permet de déterminer la concentration et la pureté de l'ADN extrait.

Cette technique détermine l'absorbance (A) de l'ADN extrait à une longueur d'onde donnée. Dans notre étude nous avons utilisé NANODROP LITE Spectrophotometer.

### 3.4.3. Technique de typage par PCR en temps réel

La technologie de PCR en temps réel ou qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction) est basée sur la détection et la quantification d'un reporter fluorescent dont l'émission est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés pendant la réaction de PCR.

Étant donné qu'elle utilise généralement des systèmes en tubes fermés et que la quantification ne nécessite aucune manipulation post-amplification, les problèmes de contamination post-PCR par les amplicons sont significativement réduits.

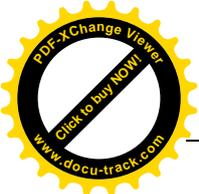
Le processus complet est automatisé du début à la fin rendant cette technologie très performante pour des applications d'analyses à grande échelle. Pour faire le typage HLA-DQ de nos six patients par cette technique nous avons utilisés le kit de GeneMAP™.

#### 3.4.3.1. Le principe du Kit « GeneMAP™ »

Le kit de détection GeneMAP™ de la maladie cœliaque (DQ2, DQ8, DR4) permet de détecter les hétérodimères HLA-DQ2, composé des antigènes HLA-DQA1\*05 et DQB1\*02 et HLA-DQ8, composé des antigènes HLA-DQA1\*03 et DQB1\*03:02, ainsi que l'allèle HLA-DR4 dans l'ADN génomique humain.

En présence d'allèles cibles, les courbes d'amplification en temps réel sont générées par des amorces PCR spécifiques aux allèles, puis le génotypage des mutations est effectué par analyse de la courbe de fusion qui est une évaluation des caractéristiques de dissociation de l'ADN double brin lors du chauffage.

À mesure que la température augmente, la double hélice commence à se dissocier, entraînant une augmentation de l'intensité d'absorbance, l'hyperchromicité. La température à laquelle 50 % de l'ADN est dénaturé est connue sous le nom de point de fusion.



### 3.4.3.2. Les étapes de la PCR temps réel

1. Préparation dans un tube conique de 1.5ml des mélanges des réactifs pour HLADR4, DQ2 et DQ8 des 8 échantillons (6 pour le nombre d'échantillons +1  $\mu$ l pour le contrôle négatif+1  $\mu$ l pour le contrôle positif) :
  - Master Mix Eva Green 10  $\mu$ l.
  - Primer Mix (HLADR4/ DQ2 / DQ8) 4  $\mu$ l.
  - H<sub>2</sub>O 3  $\mu$ l.
2. Distribution de 17  $\mu$ l de mélange dans chaque puit de plaque optique.
3. Dépôt de 3  $\mu$ l d'ADN de chaque patient dans chaque puit.
4. Placement de la plaque optique dans l'appareil ABI 7500 déjà programmé.
5. Interprétation des courbes.

### 3.4.4. PCR SSP « Sequence-Specific Primers

La technique PCR-SSP est basée sur le principe que l'amplification par la Taq Polymérase est plus effective lorsque l'amorce oligonucléotidique est parfaitement complémentaire de la séquence de l'ADN cible. Les couples d'amorces sont définis pour être spécifiques d'un seul allèle ou d'un groupe d'allèles. Dans des conditions très précises de PCR, le couple d'amorces spécifiques permet l'amplification des séquences cibles (résultat positif), tandis que les couples d'amorces non complémentaires ne donnent pas d'amplification (résultat négatif). Après la PCR, les fragments d'ADN amplifiés sont séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose et visualisés par coloration avec le bromure d'éthidium sous lumière UV. L'interprétation des résultats PCR-SSP est basée sur la présence ou l'absence de fragment spécifique amplifié.

Le kit que nous avons utilisé pour faire le typage HLA-DQ des deux patients est l'ONE LAMBDA.

#### 3.4.4.1. Les étapes de la PCR SSP

- La préparation du volume de Micro SSP™ D-Mix correspondant à la plaque d'amorces Micro SSP™ sélectionnée, la plaque d'amorce et les d'échantillons d'ADN.
- L'agitation des échantillons d'ADN sur Vortex.
- Sortir la Taq polymérase du congélateur et la garder sur glace.
- La préparation du D-mix après y avoir ajouté 5  $\mu$ l de la Taq polymérase et l'agité par le vortex.



- La préparation de contrôle négatif :
- L'ajout du 1  $\mu\text{l}$  de diluant ADN et 9  $\mu\text{l}$  de D-mix dans le puits du contrôle négatif de la plaque.
  - L'ajout d'ADN dans le tube de D-mix et distribution du 10  $\mu\text{l}$  de ce mélange dans chaque puits de la plaque sauf le puits de contrôle négatif.
  - La couverture de la plaque avec la feuille adhésive fournie.
  - Le placement de la plaque dans le thermocycleur avec le coussinet de pression et lancement du programme PCR (environ 1 h 16).
  - La préparation du gel d'agarose (2,5 % d'agarose) dans le Micro SSP™ Gel System.
  - Le Transfer du 10  $\mu\text{l}$  d'échantillon de chaque puits sur le gel (respecter l'ordre de la plaque, puits contrôle négatif en haut à gauche) et les faire migrer à 140–150 V jusqu'à ce que le front atteigne 0,5 cm (environ 3–5 minutes).
  - La photographie du gel sur un transilluminateur UV.
  - Lecture des résultats.

### III. Résultats et discussion

#### 1. Etude sérologique de la maladie cœliaque et allergie au blé

L'étude a porté sur la période 2024-2025, sur un échantillon de (n=64) patients ayant une histoire clinique et/ ou une symptomatologie positive évoquant la maladie cœliaque ou son diagnostic différentiel allergie au blé, dont 57 avaient des résultats pour la sérologie de la maladie et 11 avaient des résultats pour la sérologie d'allergie au blé.

##### 1.1. Répartition des patients selon les années

Le choix de la population (n=64) de notre étude dans la période de (2024-2025) était basé sur la disponibilité de tous les profils sérologiques répertoriés dans les fiches de renseignement. Nous avons exclu les malades présentant un profil sérologique incomplet d'allergie au blé ou de maladie cœliaque.

Le nombre des cas observé en 2024 est de 37 cas, alors qu'en 2025 il a été de 27 cas (Tableau 2), correspondant à respectivement 57,81 % et 42,19% de l'échantillon (Figure 9). Cette répartition est faite pour explorer le classement des cas partiels des profils sérologiques disponible dans cette période.

Notre Répartition a été réalisé d'une façon similaire à celle adoptée dans l'étude observationnelle - Turquie (2022–2023) qui ont sélectionnés uniquement les patients ayant des bilans sérologiques complets pour l'allergie au blé et maladie cœliaque (Onalan et al.,2024).

Tableau.2 La répartition des patients selon les années

Année	Patients	Pourcentage (%)
2024	37	57,81
2025	27	42,19

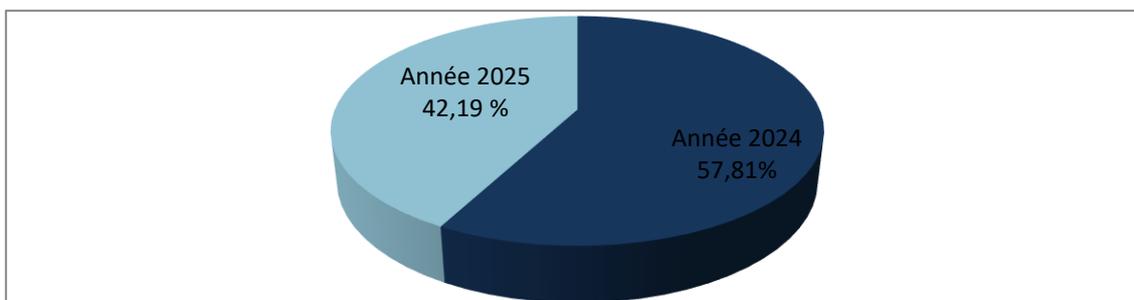


Figure9. La répartition des patients selon les années

## 1.2. Répartition des patients selon le sexe

Avant d’aborder les résultats sérologiques, on a réparti les patients selon le sexe.

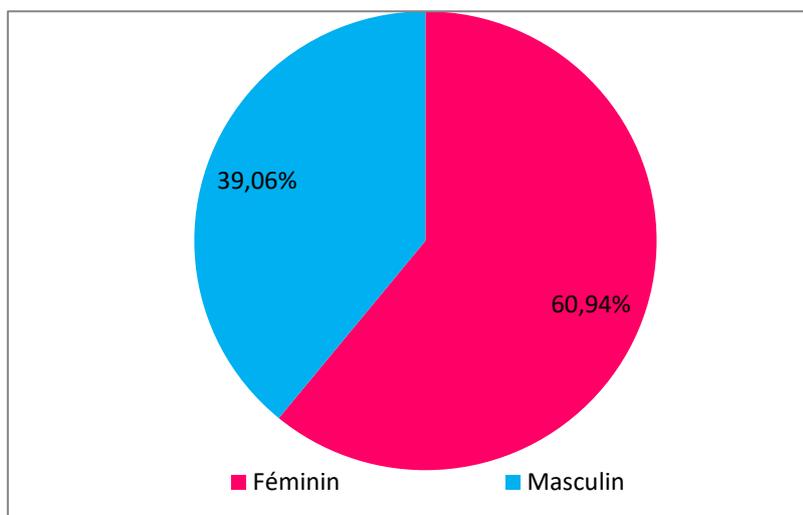
Il y a une prédominance de sujets de sexe féminin (**n=39**) par rapport aux sujets de sexe masculin (**n=25**) (**Tableau3**) correspondant à respectivement **60,94%** et **39,06%** de l’échantillon ce qui est souvent observé dans ce type d’affections. (**Figure10**).

La sex-ratio est de **1,56**.

Nos résultats qui montrent une prédominance de sujets du sexe féminin en accord avec les résultats de (**Jansson et al.,2019**) qui ont obtenus une prédominance sexe féminin dans populations non diagnostiquées, d’après ces résultats on distingue que probablement les femmes consultent plus pour des symptômes digestifs.

**Tableau3.** La répartition des patients selon le sexe

Sexe	Patients	Pourcentage (%)
Féminin	39	60,94
Masculin	25	39,06



**Figure10.** La répartition des patients selon le sexe

## 1.3. Répartition des patients selon l’âge

Nous avons repartie les patients selon **8** tranches d’âge allant de **1** mois à **79**ans (**Figure11**), et sans tenir compte leurs résultats sérologiques.

La moyenne d’âge est de **25,13 ans**, avec les extrêmes de **1** mois et **79** ans.

La tranche d’âge des adultes [**19ans-44ans**] est la plus représentée avec un effectif de

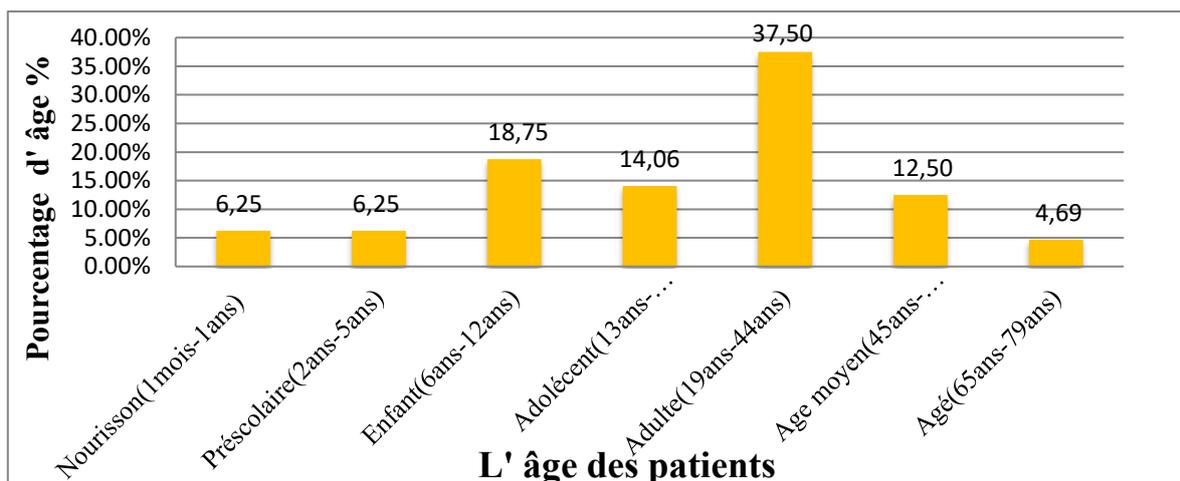
24 patients, correspondant à **37,50%** de l'échantillon, tandis que la tranche d'âge la moins représentée est celle des âgé [65ans-79ans] avec un effectif de 3 patients correspondant à **4,69%** de l'échantillon (**Tableau 4, Figure 11**).

Nous avons essayé de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, mais nous n'avons malheureusement pas trouvé d'études qui traitent exactement les mêmes aspects. Cela rend la comparaison difficile, car cette répartition reste limiter et sans tenir compte les résultats sérologiques.

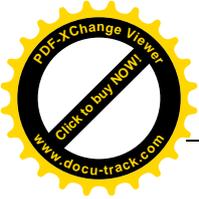
Mais on peut expliquer ces résultats par les habitudes alimentaires de la population algérienne qui sont riche au blé ou par l'influence de la génétique qui sont les deux facteurs qui peuvent attribuer l'apparition des signes cliniques à l'âge adulte et ce qui pourrait expliquer pourquoi ces patients sont plus souvent orientés vers ce type de bilan.

**Tableau4.** La répartition des patients selon l'âge

Age	Patients	Pourcentage (%)
Nourrisson [1mois-1ans]	4	6,25
Préscolaire [2ans-5ans]	4	6,25
Enfant [6ans-12ans]	12	18,75
Adolescent [13ans-18ans]	9	14,06
Adulte [19ans-44ans]	24	37,50
Age moyen [45ans-64ans]	8	12,50
Agé [65ans-79ans]	3	4,69



**Figure11.** La répartition des patients selon l'âge



#### 1.4. Répartition des patients selon les manifestations cliniques

Avant la répartition des patients selon les profils sérologiques, nous avons réparti les patients selon les manifestations clinique variés, dont plusieurs sont reconnus dans la littérature comme fortement associés à une suspicion clinique de maladie cœliaque ou d'allergie au blé.

Il a été observé que les signes cliniques les plus fréquents sont les signes digestifs de types diarrhée (**29,69%**), amaigrissement (**14%**), douleur abdominale (**10,94%**), vomissement (**6,25%**), constipation (**4,69%**) et nausée (**1,56%**). Des signes extra-digestifs affectant la peau ont été notés, tels que l'urticaire (**6,25%**), l'eczéma et l'asthme (**4,69%**), rhinite et conjonctivite (**3,13%**), ainsi que d'autres (**Tableau 5, Figure 12**).

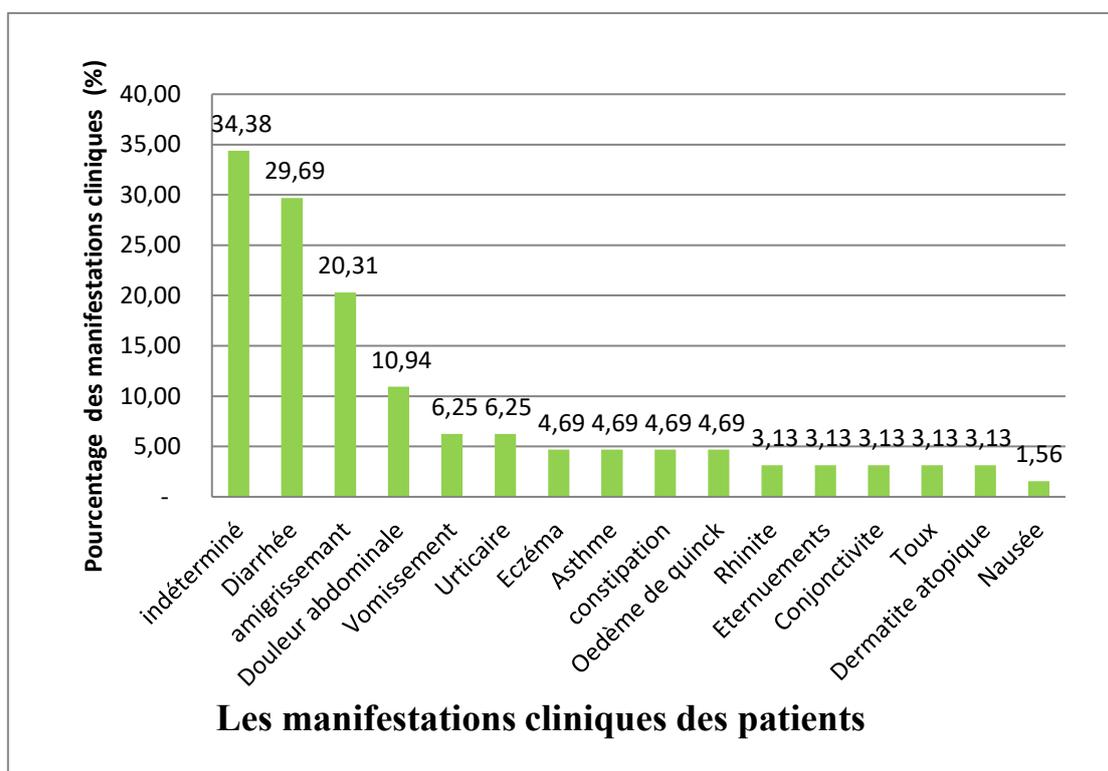
En revanche, chez **22** patients, les signes cliniques sont indéterminés de (**34,38%**), car non notés sur les fiches de renseignement des malades.

Notre observation met en évidence la variabilité des signes cliniques liés à l'intolérance au gluten. Dans la majorité des cas, aucun symptôme n'était noté dans les dossiers, ce qui peut refléter un manque d'information ou une démarche de dépistage sans signes évidents mais, cela ne signifie pas forcément que les patients étaient asymptomatiques, il est tout à fait possible que certains présentaient des signes qui n'ont pas été notés ou rapportés au moment de la consultation.

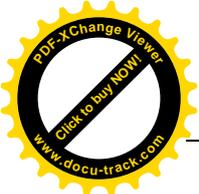
La prédominance de signe clinique de types diarrhée dans notre résultat rejoint les résultats rapportés dans plusieurs études menées dans la région arabe. En Tunisie, par exemple, (**Krichen et al.,2009**), la diarrhée a été retrouvée dans **97%** des cas alors que dans la série du CHU de Fès présente **74%** des cas, cela peut être expliquer par la mal absorptions des nutriments qui contient le gluten. Ce qui conclus que le signe digestif de type diarrhée est l'indicateur clinique d'intolérance au gluten.

**Tableau5.** Répartition des patients selon les manifestations cliniques

Manifestation clinique	Patients	Pourcentage (%)
Indéterminé	22	34,38
Diarrhée	19	29,69
Amaigrissement	13	20,31
Douleur abdominale	7	10,94
Vomissement	4	6,25
Urticaire	4	6,25
Eczéma	3	4,69
Asthme	3	4,69
Constipation	3	4,69
Œdème de Quincke	3	4,69
Rhinite	2	3,13
Eternuements	2	3,13
Conjonctivite	2	3,13
Toux	2	3,13
Dermatite atopique	2	3,13
Nausée	1	1,56



**Figure 12.** Répartition des patients selon les manifestations cliniques.



### 1.5. Répartition des patients selon les antécédents personnels

Afin de mieux comprendre les facteurs de risque lié à l'intolérance au gluten, il a été noté les antécédents personnels de chaque patient, tels que rapportés dans les fiches de renseignement. Il a été observé que **19 patients (29,69%)** présentaient une anémie, **7 (10,94%)** étaient diabétiques, **4 (6,25%)** avaient le syndrome de PRES, **3 (4,69%)** présentaient le syndrome polyuropolydipsique, **2 (3,13%)** souffraient de la maladie de Crohn et **2** étaient des malades cœliaques. Cependant, un pourcentage élevé (**32,81%**) des patients n'avaient aucun antécédent personnel (**Tableau 6, Figure 13**).

Dans notre population, nous avons constaté qu'une proportion importante de patients ne présentait aucun antécédent personnel au moment du bilan pour suspicion d'intolérance au gluten. Cette observation est rejointe ce qui est rapporté dans la littérature : certaines formes d'intolérance au gluten, notamment dans le cadre de la maladie cœliaque, peuvent évoluer de manière silencieuse ou atypique, sans symptôme clinique évident ni complication visible au moment du diagnostic (**Fasano et al., 2012 ; Lebwohl et al., 2018**). Il est donc possible que certains patients soient porteurs de la maladie sans en avoir des antécédents, ce qui souligne l'importance du dépistage précoce.

Par ailleurs, notre analyse met en évidence une grande variabilité des antécédents personnels parmi les patients inclus, avec certains profils suggérant une association avec des pathologies connues dans le contexte de l'intolérance au gluten, notamment la maladie cœliaque et l'allergie au blé.

L'anémie était l'un des antécédents les plus fréquemment rapportés. Ce constat est en accord avec les données de (**Fasano et Catassi.,2012**), qui ont montré que 30 à 50 % des adultes cœliaques présentent une anémie au moment du diagnostic. Ce phénomène s'explique généralement par une malabsorption du fer au niveau du duodénum, souvent silencieuse et non accompagnée de troubles digestifs.

En deuxième position, nous avons relevé plusieurs cas de diabète, notamment de type 1, une maladie auto-immune fortement associée à la maladie cœliaque. Cette corrélation est bien documentée dans la littérature, avec une prévalence de 8 à 10 % de maladie cœliaque chez les patients diabétiques de type 1 (**Lebwohl et al., 2018**). Ces deux pathologies partagent un terrain génétique commun, notamment les haplotypes HLA-DQ2 et HLA-DQ8, ce qui pourrait expliquer leur co-occurrence.

Enfin, nous avons identifié chez certains patients des signes cliniques tels que l'amaigrissement et le retard staturo-pondéral (RSP). Ces manifestations sont compatibles avec une malabsorption chronique des nutriments, et rejoignent les recommandations de l'ESPGHAN qui préconisent le dépistage de la maladie cœliaque chez tout enfant présentant un retard de croissance inexplicé ou une cassure de la courbe pondérale (Husby et al., 2012).

**Tableau6.** Répartition des patients selon les antécédents personnels

Antécédent personnel	Patients	Pourcentage
Anémie	19	29,69
Rien	21	32,81
Amaigrissement	14	21,88
Diabète	7	10,94
Retard staturo pondérale RSP	5	7,81
Syndrome de PRES	4	6,25
Œdème papillaire	3	4,69
Syndrome polyuropolydipsique	3	4,69
Conjonctivite	2	3,13
HTA	2	3,13
Dystheroidy	2	3,13
Maladie du crohn	2	3,13
Gastrite	2	3,13
Pancréatite	2	3,13
Maladie cœliaque	2	3,13
Arthralgies	1	1,56
Behçet	1	1,56
SEP	1	1,56
Lupus	1	1,56
AVC	1	1,56
Hepathopathie chronique	1	1,56
Thrombose sanguine	1	1,56
Insuffisance rénal	1	1,56
Hypothrophie	1	1,56
Thrompocytopenie	1	1,56
Echymose cutanée	1	1,56
Tuberculose digestive	1	1,56
RGO	1	1,56
Malformation sternale	1	1,56
Syndrome phace	1	1,56
Scoliose	1	1,56
Psoriasis	1	1,56

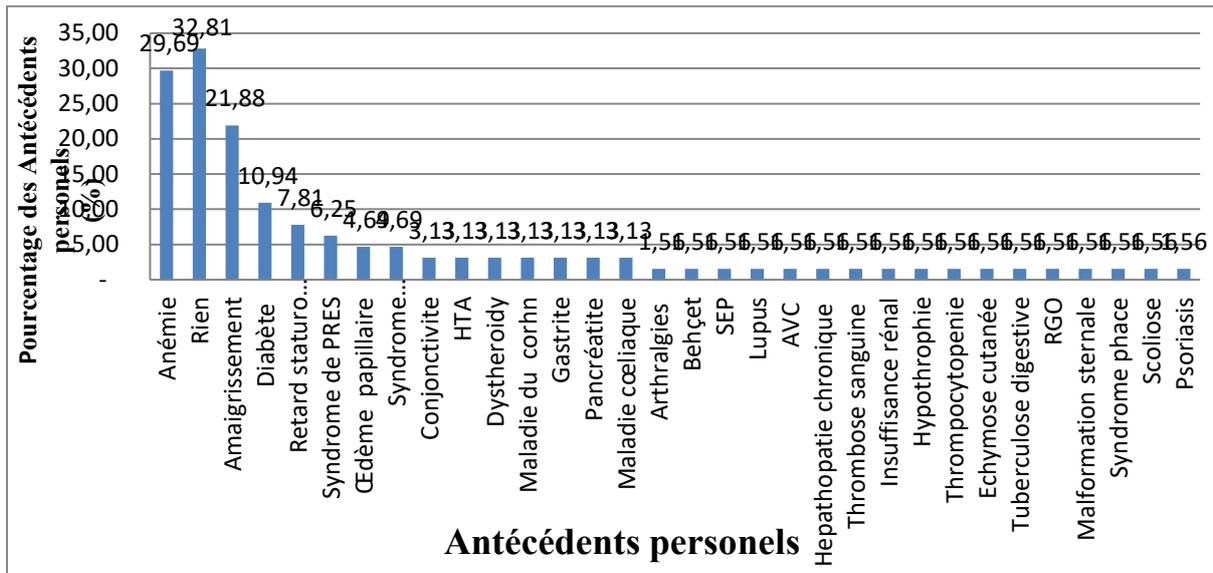


Figure13. Répartition des patients selon les antécédents personnels

### 1.6. Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Il a été observé que la majorité de la population, **53 patients (81,25 %)** ne présentaient aucun antécédent familial. Cependant, chez les **12 patients (18,75%)** qui présentaient des antécédents familiaux, il y avait une grande diversité, telles que la maladie cœliaque, le diabète, l’allergie, ainsi que d’autres atteintes (chez un seul patient il peut y avoir plusieurs d’antécédents familiaux). (**Tableau7, Figure 14**)

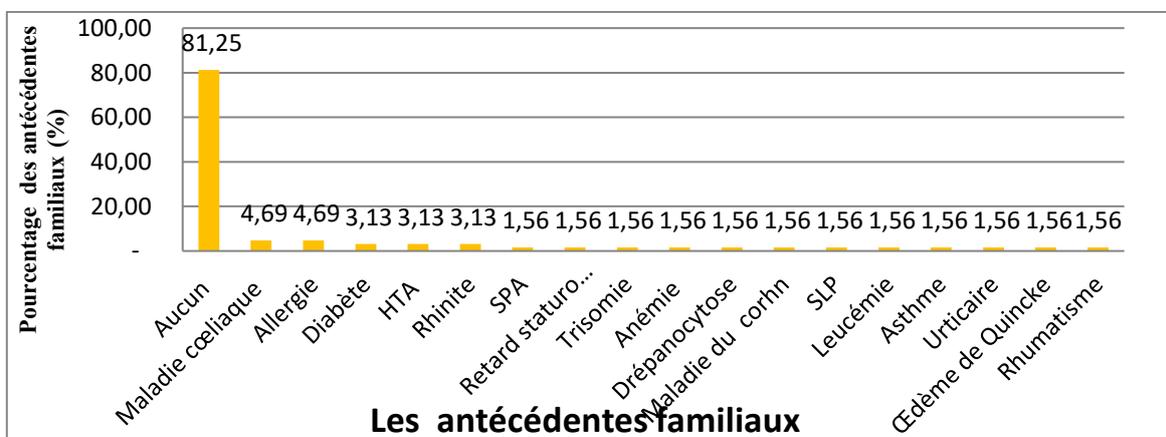
Nous avons constaté qu’une proportion importante de patients (**81,25 %**) ne présentent aucun antécédent familial connu. Toutefois, cela n’exclut pas la possibilité qu’ils soient intolérants au gluten. Bien au contraire, certains d’entre eux pourraient avoir développé des formes asymptomatiques ou silencieuses de la maladie, ou être atteints sans avoir jamais été diagnostiqués. Cette situation est bien décrite dans la littérature : plusieurs auteurs soulignent l’existence de nombreux cas non identifiés dans l’entourage familial, ce qui justifie la nécessité d’un dépistage des apparentés au premier degré, même en l’absence de signes cliniques manifestes (**Fasano & Catassi, 2012 ; Lebwohl et al., 2018**).

À l’inverse, une faible proportion de nos patients (18,75%) présentait des antécédents familiaux de maladie cœliaque ou d’allergie au blé. Selon (**Lebwohl et al.,2018**), la prévalence de la maladie cœliaque chez les apparentés au premier degré est estimée entre **10** et **15 %**, ce qui confirme l’importance d’un dépistage ciblé dans ces familles. Par ailleurs, les antécédents familiaux d’allergies alimentaires ou de maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 sont bien établis comme facteurs de risque dans plusieurs études (**Sicherer**

& Sampson, 2014 ; Fasano & Catassi, 2012). La discordance entre nos résultats et les données de la littérature pourrait s'expliquer par des particularités spécifiques à notre population d'étude, ou par un recueil incomplet des antécédents familiaux, parfois sous-estimés ou oubliés par les patients. Cela souligne l'importance d'un interrogatoire systématique et rigoureux dans la prise en charge des suspicions d'intolérance au gluten.

**Tableau7.** Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Antécédents familiaux	Patients	Pourcentage (%)
Aucun	52	81,25
Maladie cœliaque	3	4,69
Allergie	3	4,69
Diabète	2	3,13
HTA	2	3,13
Rhinite	2	3,13
SPA	1	1,56
Retard staturo pondérale	1	1,56
Trisomie	1	1,56
Anémie	1	1,56
Drépanocytose	1	1,56
Maladie du corhn	1	1,56
SLP	1	1,56
Leucémie	1	1,56
Asthme	1	1,56
Urticaire	1	1,56
Œdème de Quincke	1	1,56
Rhumatisme	1	1,56



**Figure14.** Répartition des patients selon les antécédentes familiaux

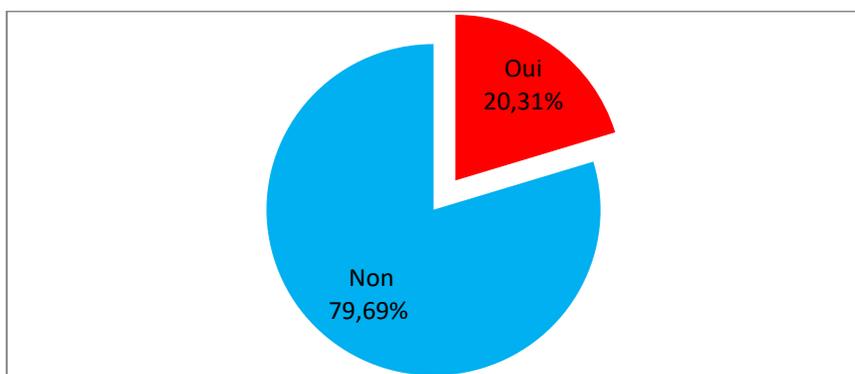
### 1.7. Répartition des patients selon le traitement

Il a été constaté que seuls 13 patients (20,31%) avaient reçu un traitement ou une thérapie adaptée à leur profil pathologique, alors que 51 patients (79,69%) n'avaient suivi aucun traitement.

Cette observation peut être liée au fait qu'une bonne catégorie de malades seront en attente de leur diagnostic avant l'installation de procédures thérapeutiques.

**Tableau8.** Répartition des patients selon le traitement

Traitement	Patients	Pourcentage
Oui	13	20,31
Non	51	79,69



**Figure15.** Répartition des patients selon le traitement

### 1.8. Répartition des patients selon la sérologie

Dans l'échantillon étudié, 11 patients ont subi une sérologie d'allergie au blé, alors que 57 patients ont réalisé une sérologie pour la maladie cœliaque. Parmi tous ces patients qui ont subi une sérologie d'allergie au blé, et qui ont réalisé une sérologie pour la maladie cœliaque, nous avons 4 patients en commun qui ont subi les deux sérologies en même temps, donc on a 7(10,94%) patients pour la sérologie au blé uniquement, 53(82,81%) patients pour sérologie maladie cœliaque uniquement et 4(6,25%) qui ont les deux sérologies.

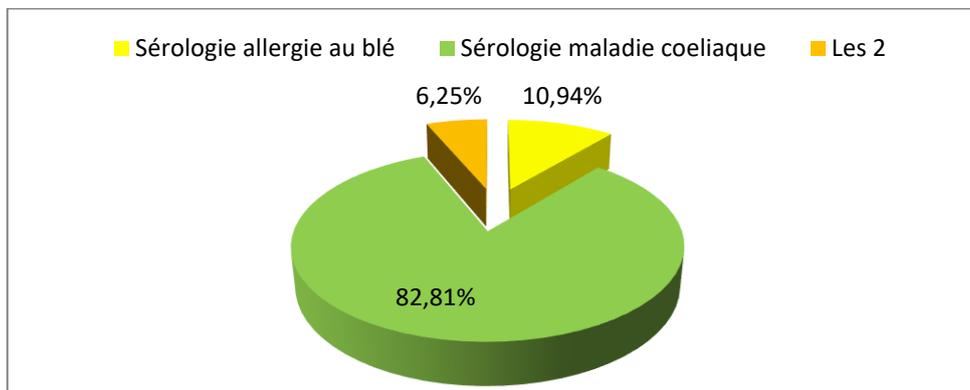
Dans notre étude, nous avons observé que 82,81 % des patients avaient réalisé une sérologie pour la maladie cœliaque, contre 10,94 % pour l'allergie au blé, sur un total de 64 patients. Ces données sont comparables à celles rapportées par Singh et al. (2018) où, parmi 10 000 patients suspects, 78 % ont été testés pour la maladie cœliaque, contre 22 %

pour l'allergie au blé.

Cette priorité accordée à la maladie cœliaque peut s'expliquer par sa prévalence mondiale estimée à environ 1 %, mais aussi par les complications potentielles qu'elle entraîne, telles que des carences nutritionnelles graves et un risque accru de maladies auto-immunes, ce qui justifie un dépistage plus systématique. En revanche, l'allergie au blé, bien qu'importante, reste moins fréquente et est généralement moins ciblée lors des premières investigations.

**Tableau9.** La répartition des patients selon la sérologie

Sérologie	Patients	Pourcentage
Sérologie allergie au blé	7	10,94
Sérologie maladie cœliaque	53	82,81
Les 2 sérologies	4	6,25
Totale	64	100



**Figure16.** La répartition des patients selon la sérologie

### 1.9. Allergie au blé

Seuls 11 patients ont été signalés comme susceptible d'avoir développés une allergie au blé.

#### 1.9.1. Répartition des taux d'IgE totale des patients

L'évaluation du taux des IgE totaux a donné les résultats représentés dans le (tableau 10). Il a été relevé que 4 patients présentaient des taux d'IgE indéterminé (36,36%). Alors que parmi les 7 patients qui restent, uniquement 02 malades (18,18%) présentes des taux

supérieurs à la normale (>100UI/ml) et un malade (9,09%) présente des niveaux inférieurs aux seuils de détection.

Dans notre population, 63,63 % des patients ont bénéficié d'un dosage des IgE totales sériques, avec des résultats répartis selon différents taux. Il est toutefois important de souligner que les IgE totales ne sont pas spécifiques d'un allergène donné : un taux élevé ou normal ne permet pas à lui seul de confirmer une allergie au blé.

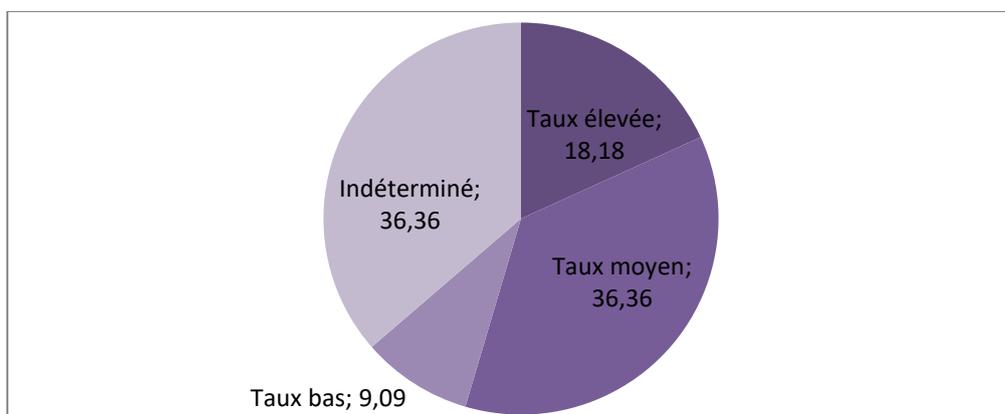
Par ailleurs, 36,36 % des patients présentaient des résultats indéterminés, ce qui peut s'expliquer par des taux d'IgE spécifiques trop faibles pour être détectés, ou encore par un profil de sensibilisation atypique, comme cela a été décrit dans certaines formes d'allergie.

Ce type de situation est également documenté dans la littérature. (Fajraoui et al. (2008) ont montré que le dosage des IgE totales présente une sensibilité modérée mais une spécificité faible, avec un chevauchement important des taux entre patients allergiques et non allergiques, limitant ainsi sa valeur diagnostique lorsqu'il est utilisé seul.

Ces observations confirment l'importance d'associer ce test à un dosage des IgE spécifiques, plus ciblé et plus pertinent pour orienter le diagnostic allergologique.

**Tableau 10.** La répartition des taux d'IgE totale des patients

IgE totales	Patients	Pourcentage (%)
Taux élevée	2	18,18
Taux moyen	4	36,36
Taux bas	1	9,09
Indéterminé	4	36,36



**Figure17.** La répartition des taux d'IgE totale des patients



### 1.9.2. Répartition des patients d'allergie au blé selon les IgE spécifiques

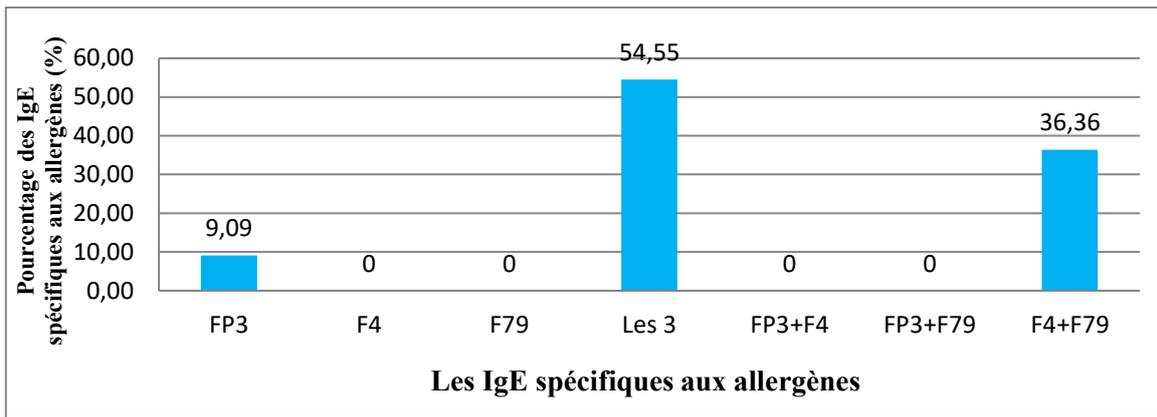
Les résultats de cette répartition ont fait ressortir que **6** patients présentaient des IgE spécifiques contre les trois allergènes d'allergie au blé, **4** avaient des IgE spécifiques contre l'allergène du blé et du gluten ensemble et que **1** possédait des IgE spécifiques contre l'allergène de mélange blé. Aucun des patients ne présentait des IgE spécifiques à l'allergène du blé ou à l'allergène du gluten seul (**Tableau 11, Figure 18**).

Dans notre population ont bénéficiés d'un dosage des IgE spécifiques contre les 3 allergènes d'allergie au blé F4(blé) /FP3(mélange blé) /F79(gluten), Les résultats ont été interprétés selon le marquage de la présence ou l'absence des IgE spécifiques contre ces allergènes. Cependant, nos données confirment les limites rapportées dans la littérature : ces allergènes conventionnels ne permettent pas une identification moléculaire fine.

Nos résultats confirment les données récentes qui soulignent l'importance cruciale de certains composants moléculaires comme la  $\omega$ -5 gliadine dans le diagnostic de l'allergie au blé. Les travaux de (**Palosuo et al.,2016**) ont clairement démontré que cette protéine particulière représente actuellement l'allergène le mieux caractérisé et le plus sensible pour identifier ces allergies. Son utilisation en pratique clinique pourrait considérablement améliorer notre capacité à détecter les cas difficiles, notamment chez les patients présentant des réactions graves comme le WDEIA (anaphylaxie induite par l'exercice dépendante du blé).

**Tableau 11.** La classification des patients selon la présence ou l'absence des IgE spécifiques aux allergènes FP3, F4, F79.

IgE spécifique aux allergènes	Patients	Pourcentage (%)
FP3 (mélange blé)	1	9,09
F (blé)	0	0
F79 (gluten)	0	0
Les 3	6	54,55
FP3+F4	0	0
FP3+F79	0	0
F4+F79	4	36,36



**Figure 18.** La classification des patients selon la présence ou l'absence des IgE spécifiques aux allergènes FP3, F4, F79.

### 1.9.3. Répartition des taux des IgE spécifiques

L'interprétation des résultats des sérologies d'allergie au blé se fait selon la classification des IgE du laboratoire qui permettent de dire que la sérologie est positive, douteuse ou négative.

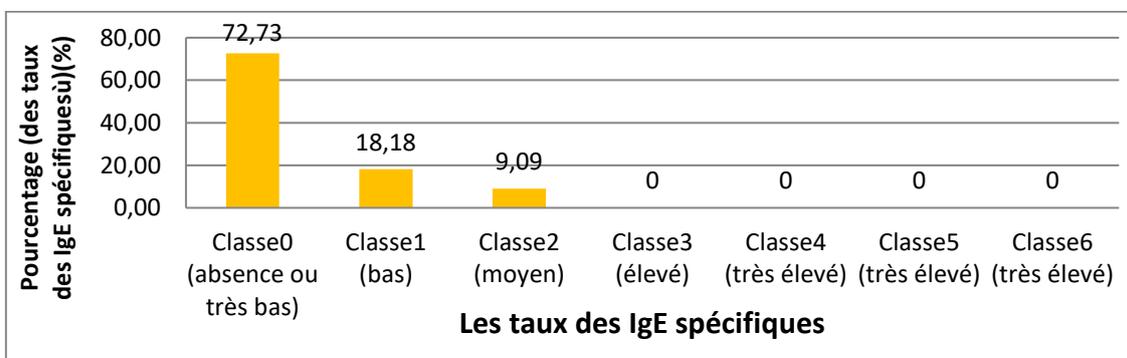
On note qu'il y a 7 classes des taux d'allergie au blé (**tableau 12**), la classe la plus dominante dans notre population est la classe 0 (absence des IgE spécifique ou le taux est très bas) avec un pourcentage de (**72,73%**). Tandis qu'une faible proportion qui ont les IgE spécifique en classe 1 (bas) (**18,18%**) et en classe 2 (moyen) (**9,09%**). En revanche, on remarque aucuns patients de la population présente les classe élève.

Nos résultats confirment les données récentes sur l'importance, la spécificité et la sensibilité des composants moléculaires comme l' $\omega$ -5 gliadines dans le diagnostic d'allergie au blé.

Les travaux de (**Hofmann et al., 2012**) ont clairement établi la supériorité diagnostique de la  $\omega$ -5 gliadine par rapport aux allergènes conventionnels dans la WDEIA. Leurs résultats montrent que si les IgE anti-F4/FP3/F79 ne sont détectables que chez **50-60%** des patients, la  $\omega$ -5 gliadine présente une sensibilité remarquable de **90%** dans cette indication.

**Tableau 12.** La classification des taux des IgE spécifiques

IgE spécifique	Patients	Pourcentage (%)
Classe0 (absence ou très bas)	8	72,73
Classe1 (bas)	2	18,18
Classe2 (moyen)	1	9,09
Classe3 (élevé)	0	0
Classe4 (très élevé)	0	0
Classe5 (très élevé)	0	0
Classe6 (très élevé)	0	0
Moyenne	1,57	14,29



**Figure19.** La classification des taux des IgE spécifiques

### 1.9.4. Répartition des patients selon les types de la sérologie allergie au blé

D’après l’interprétation des résultats sérologique des patients, on a distingué qu’il y a deux types sérologiques dans la population :

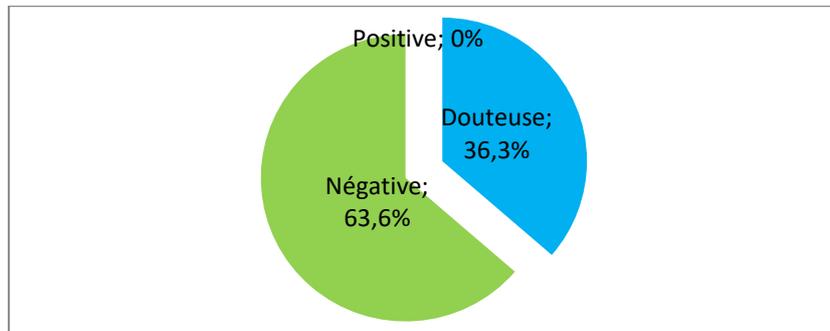
- Sérologie allergie au blé négative (classe 0) (**63.6%**) de (**n=7**) patients.
- Sérologie allergie au blé douteuse (0.35-0.7) (**36.3%**) de (**n=4**) patients qui ont présentés des taux bas a moyens d’IgE spécifiques contre le mélange FP3 en association avec la positivité des IgE spécifiques aux extraits soluble et insoluble du blé F4 et F79, ce qui serait une faveur d’une sensibilisation positive aux protéines au blé mais reste à confirmer une vraie allergie par des tests in vivo cutanées ou de provocation orale par ce qu’il peut avoir des faux positifs.
- Pas de malades avec une sérologie positive ont été trouvés.

Notre étude n'a identifié aucun cas positif 0% contrairement aux données de (**Sampson et**

al., 2014) qui rapportaient 30 à 50% de tests positifs avec les marqueurs F4/FP3/F79, cela peut être expliqué par la limitation du nombre de population ou par la faible sensibilité des tests classiques d'allergie au blé. Cependant, nos résultats des taux négatifs et douteux sont cohérents avec les travaux de (Palosuo et al., 2016) qui confirment la limitation des tests conventionnels qui peut être aussi expliquée par la faible sensibilité des allergènes utilisés dans les tests classiques.

**Tableau 13.** La répartition des patients selon les types de la sérologie allergie au blé

Sérologie	Patients	Pourcentage (%)
Douteuse (0.35-0.7)	4	36.3
Négative	7	63.6
Positive	0	0



**Figure 20.** La répartition des patients selon le type de sérologie

### 1.9.5. Répartition des patients douteux selon le sexe

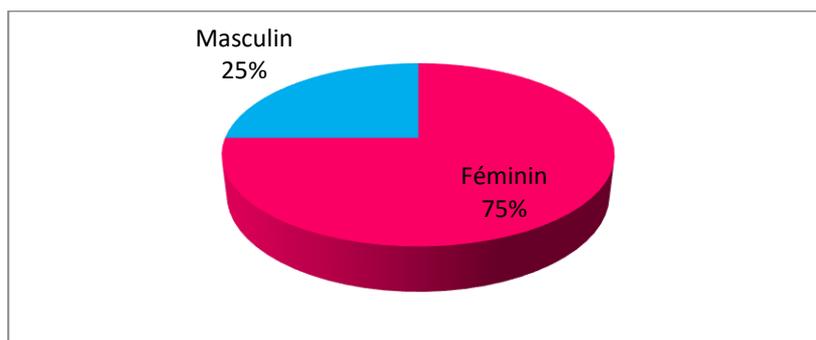
Les résultats montrent une prédominance du sexe féminin ( $n=3$ ) avec un pourcentage de (75%) et qui est significativement supérieure à celle des sujets du sexe masculin ( $n=1$ ) avec un pourcentage de (25%).

Nos résultats montrent une prédominance de sujets du sexe féminin en accord avec les travaux de (Sicherer et al., 2020) qui montrent que les femmes adultes ont une prévalence significativement plus élevée d'allergies alimentaires que les hommes (10,8% vs 7,2%,  $p<0,001$ ), cela peut être expliqué par l'exposition accrue aux allergènes qui se trouvent dans les produits cosmétiques ou cuisinés, ou cette différence due à l'effet hormonal car les androgènes comme la testostérone masculine ont un effet immunosuppresseur, ils protègent contre les allergies par blocage de la formation des lymphocytes Th2, responsables des réactions allergiques (Fuseini et al., 2018) et stimulation de la production des lymphocytes T

régulateurs, qui ont un effet anti-inflammation.

**Tableau 14.** La répartition du type douteux selon le sexe

Sexe	Patients	Pourcentage (%)
Féminin	3	75
Masculin	1	25



**Figure21.** La répartition du type douteux selon le sexe

### 1.9.6. Répartition les patients douteux selon le sexe et l'âge

Les patients ont été répartis en 3 classes d'âge. La classe d'âge [1mois-1ans] est la plus représentées, avec un effectif de 2 patientes (50%). De plus, mis à part la classe d'âge [6ans-12ans] (25%) et la classe [65 ans-79 ans] (25%), le sexe féminin (F) est dominant par rapport au sexe masculin (M).

Nos résultats montrent une prédominance de sexe féminin dans chaque tranche d'âge ce qui rejoint la littérature (Sicherer et al., 2020)

Notre observation sur la tranche d'âge des nourrissons la plus fréquente été en accorde avec les études de (Sicherer et Sampson.,2018) qui peut être justifier par immaturité immunitaire.

**Tableau 15.** La répartition du type douteux selon le sexe et l'âge

Age	Patients	Pourcentage féminin (%)	Pourcentage masculin (%)
Nourrisson [1mois-1ans]	2	50	50
Enfant [6ans-12ans]	1	100	0
Agé [65ans-79ans]	1	100	0



## 1.10. Maladie cœliaque

### 1.10.1. Répartition des patients selon les types de la sérologie maladie cœliaque

Pour l'interprétation des résultats des anticorps (IgA anti-TTG/ IgA anti- DPG / Glia-IgA), on distingue les trois types sérologiques :

- Positif supérieur ou égale à **10** fois la normale soit **200**.
- Douteux entre **(20 et 200)**.
- Négatif inférieur à **20**.

Dans cette population, on a **34** patients négatifs (**59,65%**), **17** douteux (**29,82%**) et **11** positifs (**10,53%**).

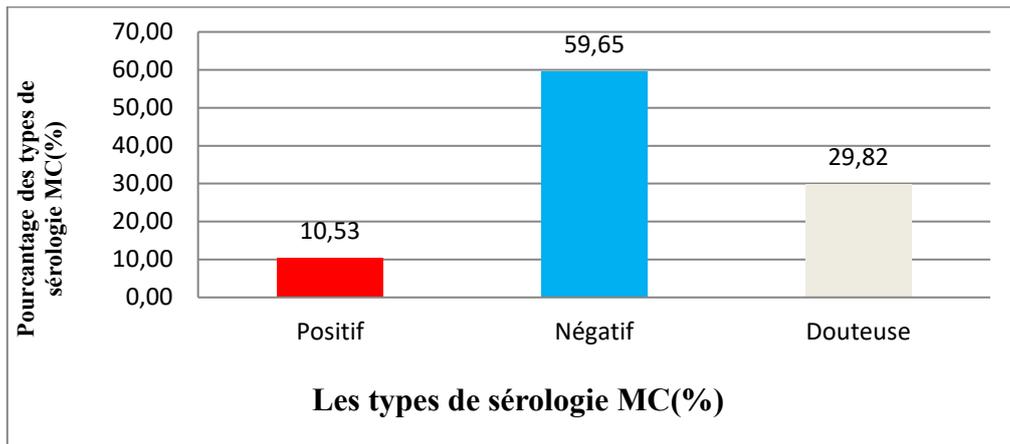
Notre observation pour les cas négatifs (**59,65%**), le taux est inférieur à celui observé dans la population générale (**70-90%**) ou les personnes négatives ne présentent aucun risque de MC (**Rubio et al., 2012**), mais cohérent avec un échantillon potentiellement symptomatique ou à risque (**40-60%**) (**Husby et al., 2020**), cela peut être expliqué par la taille de notre échantillon ou par les profils asymptomatiques.

Cependant, les cas douteux (**29,82%**) sont en accord avec les résultats de (**Volta et al., 2017**) ou la norme est (**5-25%**). Un résultat douteux ne permet ni d'affirmer ni d'exclure le diagnostic de maladie cœliaque (MC) donc il faut une confirmation par d'autres outils de dépistage comme la biopsie intestinale ou le test génétique ou des tests de provocation de gluten.

Par ailleurs, les cas positifs (**10,53%**) sont légèrement comparables sont légèrement élevés comparés à la population saine **1-5%**, (**Singh et al., 2018**), mais possibles pour un groupe à risque modéré **5-15%**, (**Catassi et al., 2017**). Cela peut être expliqué par la forte consommation de gluten ou par la présence d'un profil symptomatique ou génétique d'intolérance au gluten.

**Tableau 16.** Répartition des patients selon les types de la sérologie maladie cœliaque

Sérologie MC	Patients	Pourcentage (%)
Positif	6	10,53
Négatif	34	59,65
Douteuse	17	29,82



**Figure 22.** Répartition des patients selon les types de la sérologie maladie cœliaque

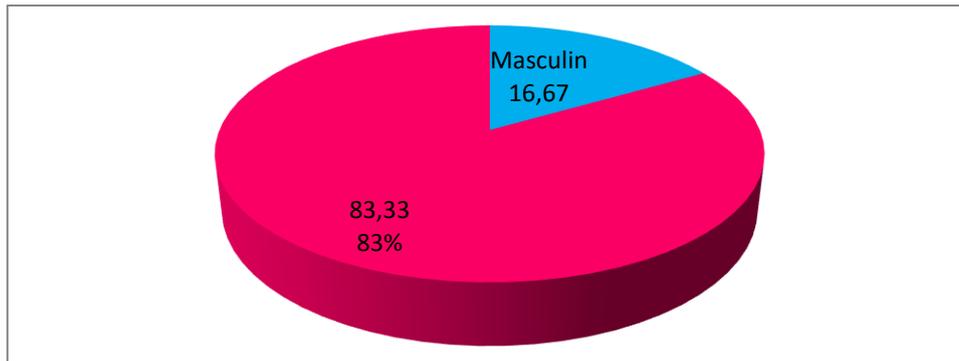
### 1.10.2. Répartition des patients sérologie positive selon le sexe

L'analyse des fiches de renseignement des patients a montré que le sexe féminin était prépondérant par rapport au sexe masculin, avec respectivement 5 et 1 patients.

Nos résultats accordent les résultats de l'étude de (Ciacci et al.,1995) ou ils montrent qu'elle est fréquente chez les femmes que chez les hommes, et qu'elle est aussi plus grave et plus rapide cela peut être expliqué par l'influence de chromosome X sur l'apparition des maladies auto-immunes.

**Tableau 17.** La répartition des patients sérologie positive selon le sexe

Sexe	Patients	Pourcentage (%)
Masculin	1	16,67
Féminin	5	83,33



**Figure 23.** La répartition des patients sérologie positive selon le sexe

### 1.10.3. Répartition des patients sérologie cœliaque positifs selon l'âge et sexe

Les patients ont été répartis en 4 classes d'âge. La classe d'âge [13 ans-18 ans] est la plus représentées, avec un effectif de 3 patientes. De plus, mis à part la classe d'âge [65 ans-79 ans], le sexe masculin (M) est dominant par rapport au sexe féminin (F).

Notre observation montre que la maladie cœliaque est influencée par l'âge et le sexe. Nos résultats sur la classe d'âge des enfants et adolescentes en accord avec les études de (Lionetti et al.,2014) et (Tersigni et al.,2014) qui justifier cette observation par le stade de maturation de système immunitaire et digestive et aussi par l'influence hormonale chez le sexe féminin.

Cependant notre observation rejoint aussi les résultats de l'apparition de la maladie cœliaque après l'âge de 60ans (Singh et al., 2020), cela justifier par effet hormonale cher le sexe masculin (la baisse de testostérone) c'est-à-dire un dérèglement immunitaire.

**Tableau 18.** La répartition des patients sérologie positive selon le sexe et l'âge

Age	N	P (%)	NF	PF (%)	NM	PM (%)
Enfant [6ans-12ans]	1	16,67%	1	100%	0	0
Adolescent [13ans-18ans]	3	50%	3	100%	0	0
Age moyen [45ans-64ans]	1	16,67%	1	100%	0	0
Agé [65ans-79ans]	1	16,67%	0	0	1	100%

N : Nombres / NF : Nombre Féminin / NM : Nombre Masculin

P (%) : Pourcentage / PF (%) : Pourcentage féminin / PM (%) : Pourcentage masculin

### 1.10.4. Répartition des patients positifs selon le marquage sérologique

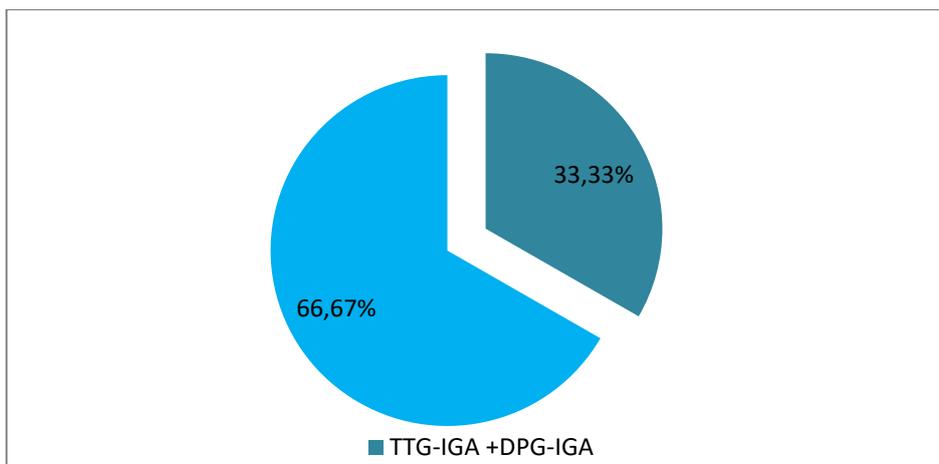
Le marquage sérologique des patients a donné les résultats indiqués dans (tableau 19). Il est à noter que 2 patients ont présenté 2 anticorps positives supérieur ou égale à 10 fois la normale soit 200, les anticorps anti- transglutaminase (tTG-IgA) et les anticorps anti-gliadine déamidée (DPG-IgA) alors que 4 patients ont développé les 3 anticorps, tTG-IgA, DPG-IgA et GliA-IgA.

Dans notre série, la triple positifs (tTG-IgA, DGP-IgA et Gliadine-IgA) a été retrouvée plus fréquent que la double positifs (tTG-IgA + DGP-IgA) contrairement aux résultats rapportés par (Lewis et al.,2010), qui ont observé une fréquence faible (8 à 12 %) du triple positif alors que le double positives était identifié chez 92 % des cas des malades cœliaque.

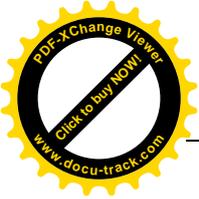
Les divergences de ses résultats peuvent être expliqué par les différences méthodologiques dans le dosage des IgA spécifiques ou bien la distribution génétique et les caractéristiques immunologiques de chaque population.

**Tableau 19.** La répartition des patients selon le marquage sérologique

Les anticorps	Patients	Pourcentage (%)
TTG-IgA	0	0
DPG-IgA	0	0
Glia-IgA	0	0
TTG-IgA +DPG-IgA	2	33,33%
Glia-IgA+TTG-IgA	0	0
Glia-IgA+DPG-IgA	0	0
Les 3 anticorps ensemble	4	66,67%



**Figure 24.** La répartition des patients positifs selon le marquage sérologique



## 2. Etude génétique

Dans la deuxième partie de l'étude, nous avons présenté les résultats d'une population constituées de (**n=59**) patients, cette population est composée à la fois de (**n=53**) patients (issu des archives et qui ont une symptomatologie clinique de la maladie cœliaque mais pas de tests sérologiques réalisés) et **6** nouveaux patients recrutés, telle que **5** patients parmi ces **6** ont été retenue à partir des **7** patients qui ont subi l'analyse d'allergie au blé uniquement, et **1** patient a été retenue à partir des **4** patients qui ont subi les deux sérologies maladie cœliaque et allergie au blé à la fois.

### 2.1. Répartition des patients selon les années

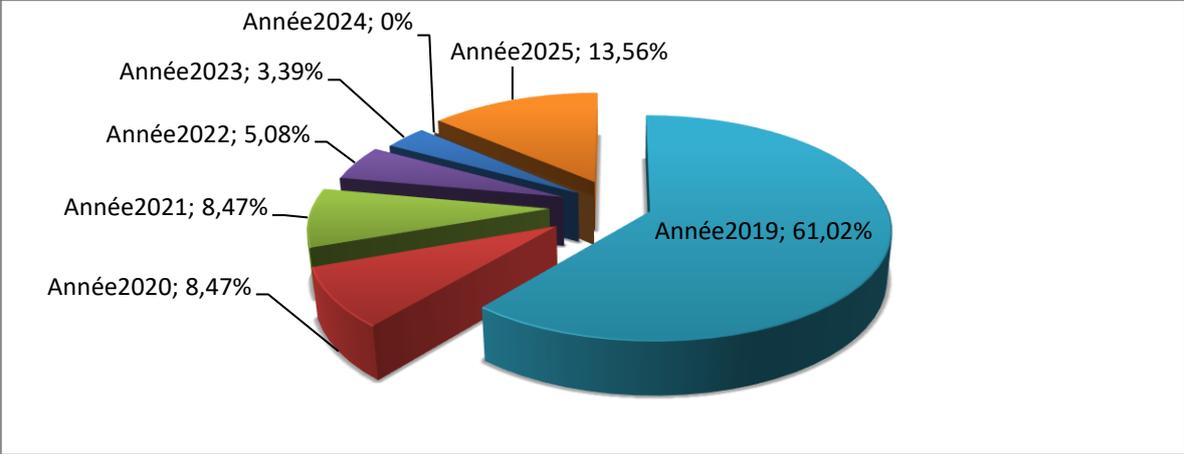
La période couverte par cette étude est de **7 ans**, elle s'étend de l'année **2019** à **2025**. En **2019** il a été enregistré **36** cas, **5** en **2020** ainsi qu'en **2021**, **3** en **2022**, **2** en **2023**, alors qu'aucun cas n'a été enregistré en **2024**. Cependant qu'en **2025**, et ce jusqu'au mois de mai il a été répertorié **8** cas (**Tableau 22 ; Figure 25**).

Lors de la revue de la littérature, aucune publication n'a été retrouvée traitant de la répartition annuelle des dépistages HLA dans le contexte de la maladie cœliaque. Cette absence de données, nous a conduits à adopter une approche exploratoire, dans le but d'analyser l'évolution du recours au typage HLA au sein de notre population.

Cette démarche nous a permis d'identifier d'éventuelles tendances dans la pratique clinique locale, en lien avec le dépistage génétique de l'intolérance au gluten.

**Tableau 20.** La répartition des patients selon les années

Année	Patients	Pourcentage (%)
2019	36	61,02
2020	5	8,47
2021	5	8,47
2022	3	5,08
2023	2	3,39
2024	0	0
2025	8	13,56



**Figure25.** La répartition des patients selon les années

**2.2. Répartition des patients selon le sexe**

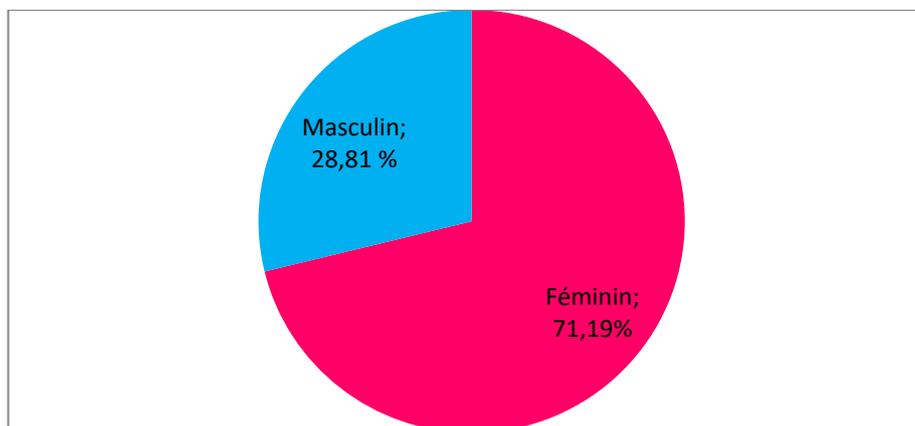
Les résultats montrent une prédominance du sexe féminin, **42** patientes, par rapport aux sujets masculins, dont le nombre était de **17** (**Tableau 21 ; Figure 26**).  
 La sex-ratio **2,47 (F/H)**.

Partir de nos résultats, nous avons constaté qu’il y a une prédominance du sexe féminin dans une population de n=59, ce qui rejoint les résultats de (**Megiorni et al.,2008**) qui montre que les allèles DQ2/DQ8 étaient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes (94 % F, 85 % M), cela justifie par l’influence de chromosome X sur l’apparition des maladie

auto-immunes.

**Tableau 21.** La répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Patients	Pourcentage (%)
Féminin	42	71,19
Masculin	17	28,81



**Figure26.** La répartition des patients selon le sexe.

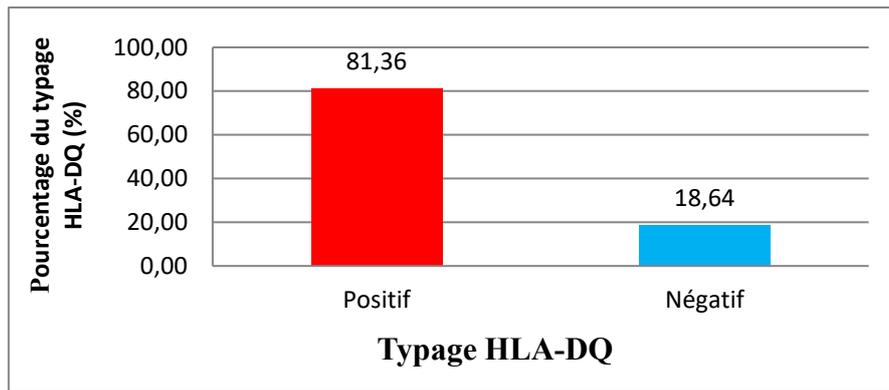
### 2.3. Distribution des patients selon les résultats du typage HLA-DQ

Le nombre de patients dont le typage HLA-DQ était positif, était de **48 (81,36%)**, alors que **11** avaient un résultat négatif (**18,64%**) (**Tableau 22, Figure 27**).

D’après nos résultats qui montre 81,36% patients porteurs de HLA-DQ et 18,64% non porteurs et les résultats de (**Piancatelli et al.,2016**) dans la population marocaine, ne sont pas identique mais ils sont très proche car ils ont trouvé  $\approx 78$  à  $80$  % des cas porteurs d’allèle HLA-DQ ( $\approx 5$  à  $8$  % HLA-DQ8 et  $70\%$  HLA-DQ2) et  $\approx 20$  à  $22$  % de cas non porteurs cela peut justifier par le facteur génétique et ethnique ou par la proximité géographique entre les deux pays ou cette observation peut être justifier par le même environnement alimentaire.

**Tableau 22.** Répartition des patients selon le typage HLA-DQ.

Typage HLA-DQ	Patients	Pourcentage (%)
Positif	48	81,36
Négatif	11	18,64



**Figure 27.** Répartition des patients selon le typage HLA-DQ.

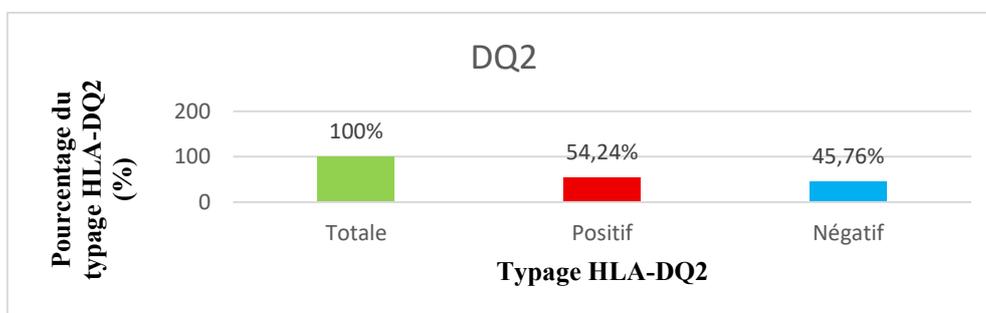
### 2.4. Distribution des patients selon les résultats du typage HLA-DQ2

Les résultats du typage HLA-DQ2 sont présentés dans le (tableau 23) Il a été noté que **32** patients étaient porteurs du génotype HLA-DQ2 avec un pourcentage de **54,24%**, alors que les **27** autres patients présentaient un typage HLA-DQ2 négatif, correspondant à **45,76 %** de l'effectif analysé (**Figure 28**).

Nos résultats HLA-DQ2 **54,24%** sont plus basse par apport les résultats de la population marocaine **70%** (**Piancatelli et al.,2016**) cela peut être expliqué par les caractéristiques éthique et génétique des deux payés.

**Tableau 23.** Répartition des patients selon les résultats du typage HLA-DQ2.

HLA-DQ2	Nombre	Pourcentage (%)
Total	59	100%
Positif	32	54,24%
Négatif	27	45,76%



**Figure28.** Répartition des patients selon les résultats du typage HLA-DQ2.

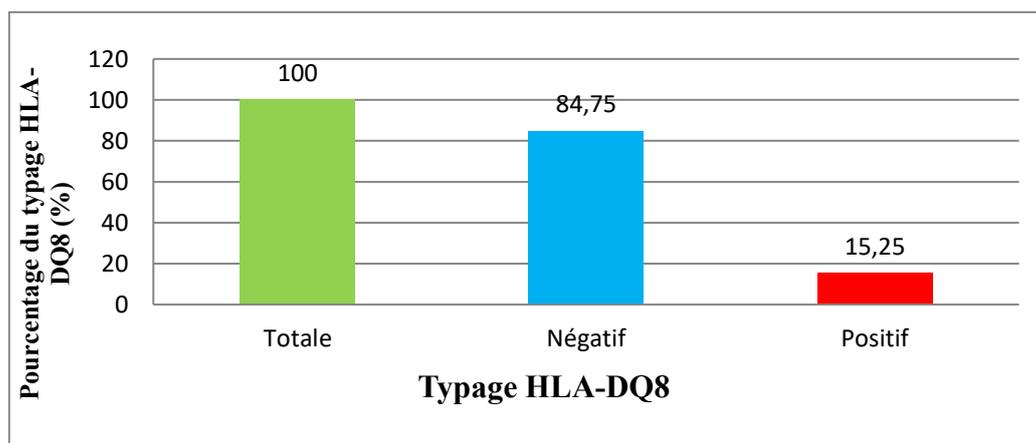
### 2.5. Distribution des patients selon les résultats du typage HLA-DQ8

Les porteurs du génotype HLA-DQ8 étaient au nombre de **9 (15,25%)** patients, alors que pour les **50 (84,75%)** patients restants le résultat était négatif (**Tableau 24; Figure 29**).

La fréquence des porteurs d'HLA-DQ8 est **15,25%** dans notre population (n=59), ses résultats sont très proches aux résultats brésilienne **17,8 %** des malade cœliaque qui porte HLA-DQ8 (**Castro-Antunes et al.,2011**). Ces résultats soulignent l'universalité de cette voie pathogénique, malgré la diversité génétique et l'éloignement géographique.

**Tableau 24.** Répartition des patients selon les résultats du typage HLA-DQ8.

HLA-DQ8	Patients	Pourcentage (%)
Négatif	50	84,75%
Positif	9	15,25%



**Figure29.** Répartition des patients selon les résultats du typage HLA-DQ8.

### 2.6. Distribution des patients selon les résultats du typage d'haplotype HLA-DQ2 /DQ8

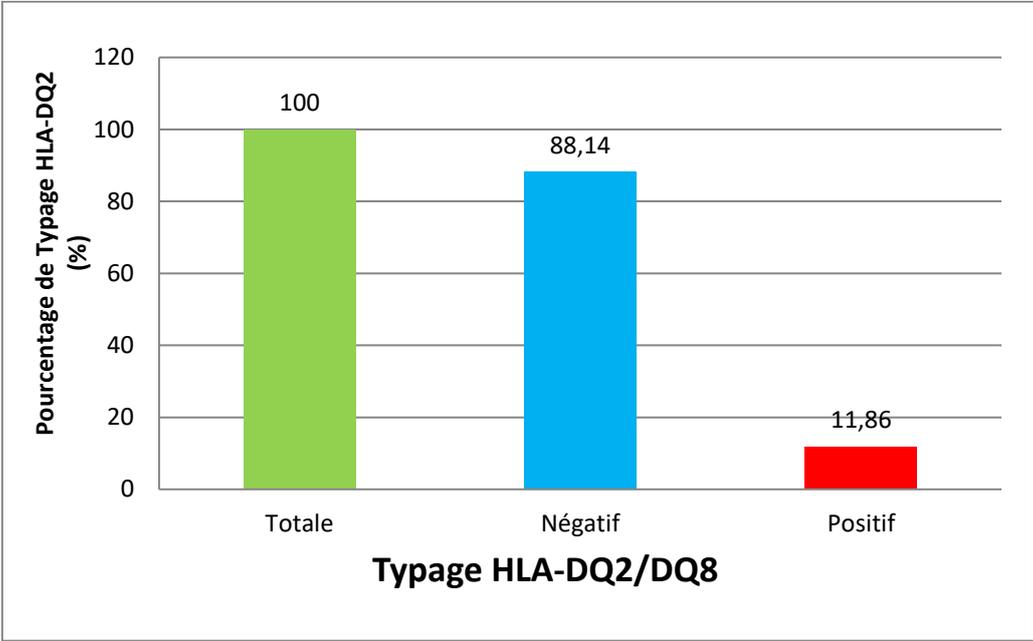
Les résultats du typage HLA-DQ2/DQ8 sont reportés dans (**tableau 25**). Il apparait que seuls 7 patients étaient porteurs de cet haplotype, alors que **52**, une majorité donc de **88,14%** de l'échantillon, étaient négatifs (**Figure 30**).



La fréquence des porteurs d’HLA-DQ2 /DQ8 est **11,86%** dans notre population (n=59), ses résultats sont légèrement supérieurs aux résultats brésilienne **6,8 %** des patients présentaient cette association DQ2/DQ8 (**Castro-Antunes et al.,2011**). Cela peut être explique par le facteur génétique et ethnique qui peut influencer la répartition de ce haplotypes ou selon la taille d’échantillon.

**Tableau 25.** Répartition des patients selon le typage HLA-DQ2 /DQ8.

HLA-DQ2/HLA-DQ8	Patients	Pourcentage (%)
Totale	59	100%
Négatif	52	88,14%
Positif	7	11,86%



**Figure30.** Répartition des patients selon le typage HLA-DQ2 /DQ8.

**2.7. Répartition du génotype HLA-DQ en fonction du sexe**

Dans l’échantillon étudié, le sexe féminin, **42** patientes, est prépondérant avec un pourcentage de **71,19%**, tandis que le sexe masculin, au nombre de **17** ne constitue que **28,81%** de l’échantillon.

Parmi les **42** individus de sexe féminin, **26** sont porteuses de l’haplotype HLA-DQ2, **6** de l’haplotype HLA-DQ8 et **2** de l’haplotype HLA-DQ2/DQ8. Cependant, **8** patientes ne portaient aucun de ces haplotypes.

Chez les **17** patients de sexe masculin, **6** étaient porteurs de l’haplotype HLA-DQ2, **5**



de l'haplotype HLA-DQ2/DQ8 et 3 de l'haplotype HLA-DQ8. Néanmoins, 3 patients n'étaient porteurs d'aucun de ces haplotypes.

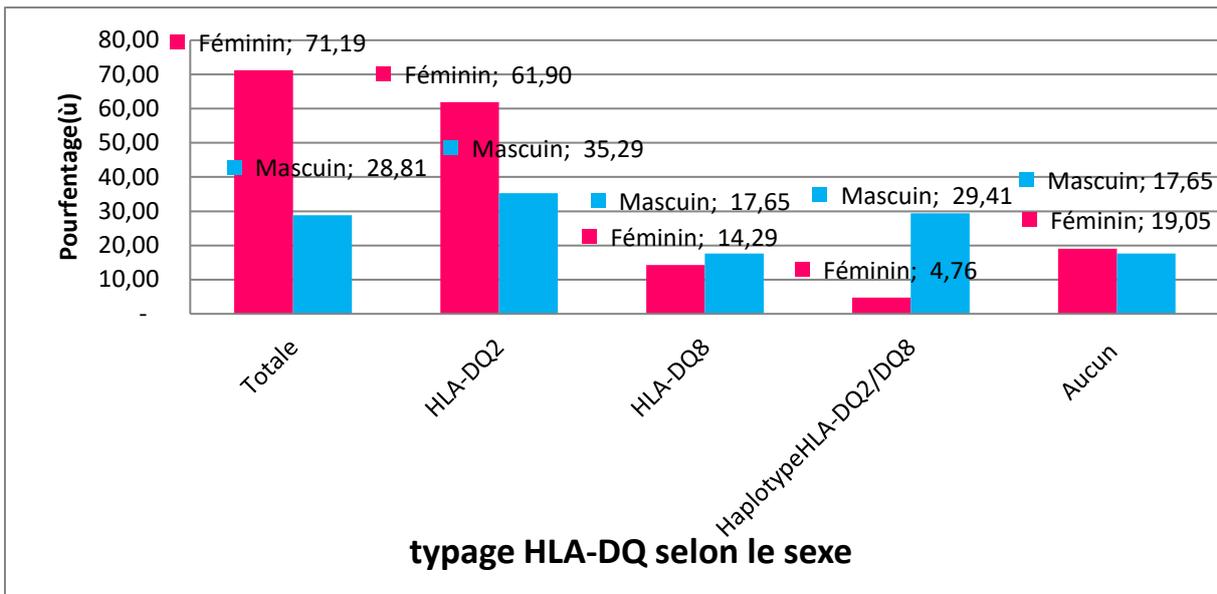
Il est ressorti de nos observations que l'haplotype dominant chez les deux sexes était le HLA-DQ2 (Tableau 26 ; Figure 31).

D'après nos résultats qui montre la prédominance d'haplotypes HLA-DQ2 dans le sexe féminin est en accord avec les résultats de (Megiorni et al., 2008), et cela peut être justifier par un effet de transmission épigénétique paternelle et un effet hormonal qui augmente le risque d'apparition de HLA-DQ2 dans le sexe féminin c'est-à-dire chez certaines femmes, il peut arriver une super activité de chromosome X paternelle que le maternelle et parfois le x paternelle porte des gènes comme FOXP3 ou TLR7 qui influencent la régulation immunitaire en parallèle il aura un effet des hormones féminines comme œstrogènes qui va stimuler l'expression des molécules HLA-DQ2 . La combinaison de ces deux facteurs conduit à une sensibilité immunitaire chez la femme contre les protéines de gluten cela pourrait expliquer l'augmentation de l'apparition de HLA-DQ2 chez les femmes.

Tableau 26. Les répartitions des résultats du typage HLA-DQ selon le sexe.

Sexe	N	P (%)	HLA-DQ2	P (%)	HLA-DQ8	P (%)	Haplotype HLA-DQ2/DQ8	P (%)	Aucun	P (%)
F	42	71,1 9%	26	61,90 %	6	14,29 %	2	4,76 %	8	19,05
M	17	28,8 1%	6	35,29 %	3	17,65 %	5	29,41 %	3	17,65 %

F : Féminin / M : Masculin / P (%) : Pourcentage / N : Nombre



**Figure 31.** Les répartitions des résultats du typage HLA-DQ selon le sexe.

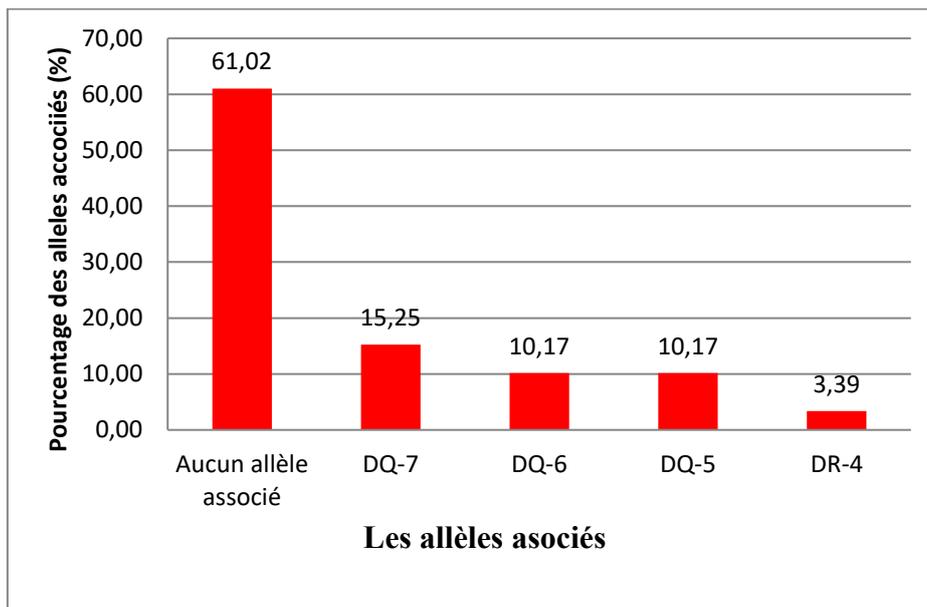
### 2.8. Recherche des haplotypes autres que HLA-DQ2 /DQ8

D’autres haplotypes ont été recherchés en lien avec la maladie cœliaque. Il est apparu que **36** patients ne présentaient aucun haplotype, autre que les haplotypes spécifiques et prédisposants HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Néanmoins, **23** patients présentaient d’autres haplotypes, mais en proportions moindres. L’haplotype DQ7 était présent chez **9** patients, alors qu’un nombre plus restreint de patients avaient les haplotypes DQ6, DQ5 et DR4 (**Tableau 27 ; Figure 32**).

Les résultats de marquage de aucun allèle associé sont en accord avec la littérature que la majorité des patients cœliaques **90–95 %** portent DQ2 et/ou DQ8 sans accusation avec autre allèle HLA (**Megiorni et al., 2012 ; Liu et al., 2014**). En revanche, les résultats de marquage de DQ7, DQ6, DQ5 dans notre population est rejoint les résultats de (**Bouali et al., 2025 ; Rostami et al., 2014**) et (**Liu et al., 2014**) pour le DR4 cela peut justifier par le profil génétique méditerranéen commun aux populations d’Afrique du Nord.

**Tableau 27.** Répartition des allèles associés.

Les allèles associé	Patients	Le pourcentage (%)
Aucun allèle associé	36	61,02%
DQ7	9	15,25%
DQ6	6	10,17%
DQ5	6	10,17%
DR4	2	3,39%



**Figure32.** Répartition des allèles associés.

### 2.9. Prévalence de HLA-DQ2 et HLA-DQ8

Les résultats, ont montré qu’il y avait des patients chez qui HLA DQ2 et DQ8 étaient associés aux haplotypes, DQ7, DQ6 et DQ5. Néanmoins DR-4 n’a été noté associer qu’avec HLA-DQ2 et non HLA-DQ8. Aucune association n’a été notée pour les porteurs de l’haplotype HLA-DQ2/DQ8.

Dans le cas d’association des allèles avec DQ8, on trouve une association plus importante avec DQ7, correspondant à 5,08% de l’échantillon qu’avec DR4 ou DQ5. Une association avec le DQ6 qui la plus faible parmi tous les allèles.

Tendis dans le cas s’association des allèles avec DQ2, on trouve une forte association avec le DQ6 (14,36%) et une association de (10, 17%) avec DQ7 et la moins fréquente est celle de DR5 (8,47%).



Nos résultats montrent une forte prévalence de DQ 7, DQ6, DQ5 avec DQ2. La forte prévalence de DQ7 avec DQ2 de nos résultats rejoint les résultats de (Rostami et al.,2014) qui ont trouvé 6–7 % des patients cœliaques portaient les combinaisons DQ2.2/DQ7 ou DQ2.5/DQ7. Cette observation peut s’expliquer par le fait que l’allèle HLA-DQ7 bien qu’il ne soit pas directement impliqué dans le déclenchement de la maladie cœliaque mais il stimule l’apparition de d’autre maladie auto-immune souvent associées à la maladie cœliaque.

Le marquage de la prédominance de HLA-DQ5 et HLA-DQ6 avec HLA-DQ2 dans notre population est étayée par les résultats de (Bouali et al., 2025) dans une population algérienne générale ou ils ont montré la fréquence de ces 2 allèles ans la région d’Alger cela peut être probablement justifier par le profil génétique méditerranéen commun aux populations d’Afrique du Nord. En revanche l’association des allèles DQ7, DQ6, DQ5 avec allèles DQ8 est faible cela peut être explique par la faible dominance de DQ8 dans la population MC, cette information est en accord avec les résultats de fréquence de HLA-DQ8 (0,6 %) au Cameroun qui est extrêmement basse (Gudeta et al., 2020).

Les résultats qui montrent l’association de DR4 uniquement avec DQ8 été assuré par (Liu et al.,2014) et qui peut être justifier par le paquet génétique ou la transmission ensemble.

**Tableau 28.** Association des différents haplotypes.

Les allèles	DQ7	DQ6	DQ5	DR4	Aucun allèle associé
DQ8	5,08%	1,44%	1,69%	1,69%	5,08%
DQ2	10,17%	14,36%	8,47%	0	27,12%
Aucun	0	0	0	1,69%	16,95%
Les 2 haplotypes	0	0	0	0	11,86%

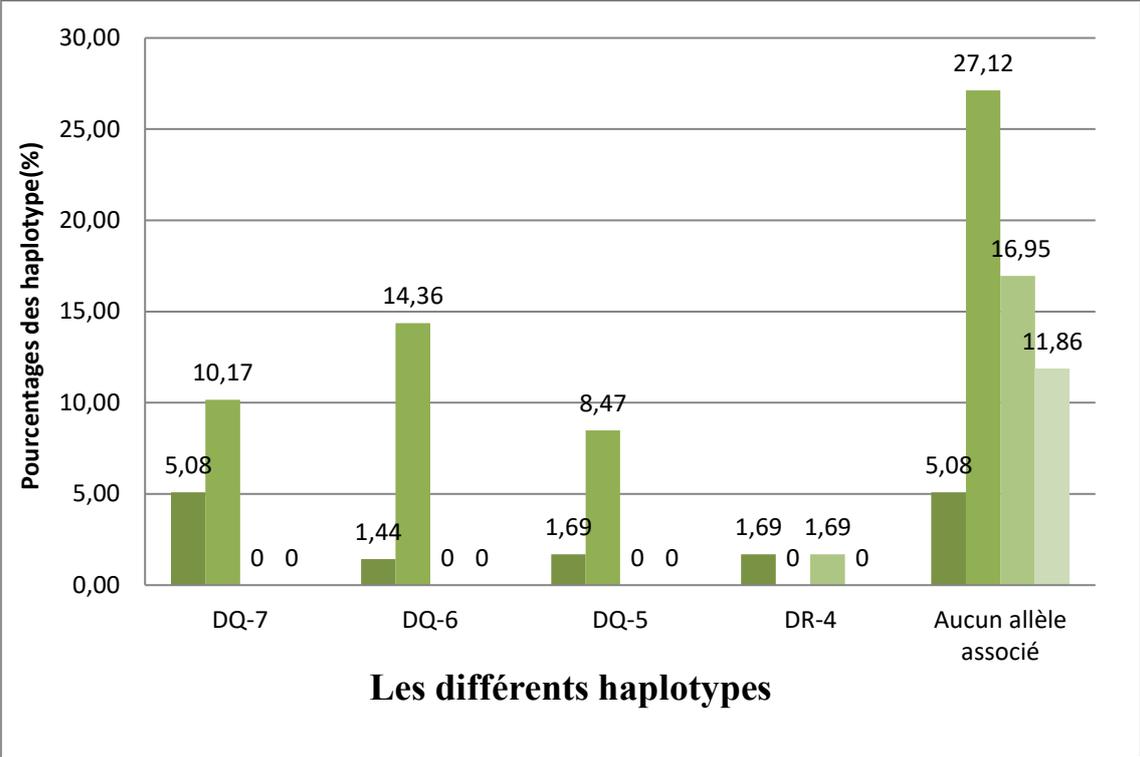


Figure33. Association des différents haplotypes.



### Conclusion

Notre étude, a permis d'explorer les profils cliniques et biologiques d'intolérance au gluten, englobant à la fois la maladie cœliaque et l'allergie au blé. Les résultats obtenus rejoignent plusieurs observations rapportées dans la littérature.

Nous avons distingué que le sexe féminin était le plus représenté dans les deux pathologies. Cette prédominance féminine est expliquée par l'influence hormonal et immunologiques. La répartition par âge a révélé que les nourrissons représentaient la majorité des cas douteux dans l'allergie au blé, tandis que les cas positifs dans la maladie cœliaque étaient plus fréquents chez les adolescents. Ce constat pourrait être lié à la taille de notre échantillon.

Sur le plan clinique, la majorité des patients aient été asymptomatiques sachant que la diarrhée s'est imposée comme le symptôme le plus fréquent chez les patients symptomatiques, ce qui concorde la littérature, notamment dans les pays du Maghreb. Ce signe digestif classique reste un indicateur majeur d'intolérance au gluten, bien que d'autres manifestations, notamment extra-digestives, peuvent également se manifester.

Il est également important d'identifié la présence d'un terrain pathologique commun à ces deux entités, notamment par la présence des antécédents familiaux d'atopie, d'auto-immunité ou d'allergies alimentaires. Cela pourrait indiquer l'existence d'une prédisposition immuno- génétique partagée dans notre population.

Le typage HLA s'est révélé être un outil précieux dans le d'pistage de l'intolérance au gluten. Nos résultats ont confirmé que l'allèle HLA-DQ2 était le plus fréquent, notamment chez les femmes. En outre, nous avons mis en évidence la présence d'autres allèles associés, tels que DQ5, DQ6, DQ7 et DR4 dans la population algérienne ce qui montre la diversité des profils génétiques.

### Perspectives

-D'améliorer de la collecte, l'organisation et la conservation des données cliniques et biologiques pour un meilleur suivi des patients et une exploitation plus rigoureuse des données pour la recherche.

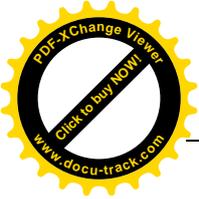


- Inclure le dosage des IgE spécifiques à la  **$\omega$ -5 gliadine (Tri a 19)** dans le bilan d'allergie au blé pour une meilleure sensibilité et spécificité.
- Compléter la sérologie de la maladie cœliaque avec un typage HLA même en l'absence d'une demande explicite.
- Proposer systématiquement une sérologie de l'allergie au blé chez les patients adressés pour un typage HLA
- La poursuite de cette recherche sur un échantillon plus large, représentatif de l'ensemble du territoire national.
- Construction d'une base de données nationale pour la documentation du polymorphisme génétique HLA des patients d'intolérance au gluten.



## Références bibliographiques

- Almeida, Lucas Malta, et al. « La présence de DQ2.2 associée à DQ2.5 augmente le risque de maladie cœliaque ». *Maladies auto-immunes*, vol. 2016, 2016, p. 1-6. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1155/2016/5409653>.
- Asero, R., Piantanida, M., & Pravettoni, V. (2018). **Wheat allergy dependent on augmentation factors—a frequent presentation?** *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 50(4). <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.31>
- Balakireva, Anastasia, et Andrey Zamyatnin. « Propriétés de l'intolérance au gluten : structure, évolution, pathogénicité et capacités de détoxification du gluten ». *Nutrients*, vol. 8, n° 10, octobre 2016, p. 644. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/nu8100644>.
- Belhabib, A. Z., et al. « La dystrophie myotonique de Steinert de découverte fortuite chez un patient atteint d'une maladie cœliaque : à propos d'un cas ». *Neurophysiologie Clinique*, vol. 49, n° 3, juin 2019, p. 194. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.05.036>.
- Bouali-Benhalima, Malika, et al. « Allèles et haplotypes HLA de classe I et de classe II de la population algérienne d'Alger et des environs ». *Transfusion Clinique et Biologique*, vol. 32, n° 1, février 2025, p. 48-55. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2024.11.007>.
- Bouteloup, C. (2024). *Intolérance, hypersensibilité, allergie au gluten : comment s'y retrouver ?* FMC-HGE – Formation continue en gastro-entérologie, POST'U 2024, p. 291–302. Clermont-Ferrand : FMC-HGE. Disponible en ligne : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2024/intolerance-hypersensibilite-allergie-au-gluten-comment-sy-retrouver/>
- Boukezoula F., Ablak K., Zidoune M. N. E. La maladie cœliaque à Tébessa (Algérie) :



évolution de la prévalence entre 2000 et 2014. *Annales des Sciences de la Santé*, vol. 1, no 1, 2015, pp. 13-19.

- Bouasla A., et coll. Épidémiologie de la leishmaniose cutanée dans la région de Constantine entre 1996 et 2008. (Thèse ou rapport, publié en 2011). Prévalence de 0,97 % signalée pour la période 1996–2008 (Bouasla 2011)
- Brousse N, et al. Modifications histologiques dans la maladie cœliaque. *Med Sci.* 2001;17(11):1129–34.
- ---. « Allèles et haplotypes HLA de classe I et de classe II de la population algérienne d'Alger et des environs ». *Transfusion Clinique et Biologique*, vol. 32, n° 1, février 2025, p. 48-55. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2024.11.007>.
- Castro-Antunes, Margarida Maria, et al. « Distribution de la fécondité de HLA DQ2 et DQ8 chez les patients cœliaques et les parents au premier degré à Recife, nord-est du Brésil ». *Clinics*, vol. 66, n° 2, janvier 2011, p. 227-31. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000200008>.
- Centre de science et d'innovation pour les technologies de l'information et de la communication à l'Université des technologies de l'information de Tachkent, nommé d'après Muhammad Al-Khwarizmi, et al. « REGULATORIKA OF THE IMMUNE SYSTEM AT THE CELLULAR LEVEL AT THE NORM AND TUMOR PROCESS ». *Theoretical & Applied Science*, vol. 53, n° 09, septembre 2017, p. 113-18. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.15863/TAS.2017.09.53.17>.
- Catassi, Carlo, et al. « Maladie cœliaque ». *The Lancet*, vol. 399, n° 10344, juin 2022, p. 2413-26. *DOI.org (Crossref)*, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2).
- Cerf-Bensussan, Nadine, et Bana Jabri. « La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire ». *Médecine/Sciences*, vol. 17, n° 11, novembre 2001, p. 1129-38. *DOI.org* <https://doi.org/10.1051/medsci/200117111129>.



- Cianferoni, Antonella. « Allergie au blé : diagnostic et prise en charge ». *Journal of Asthma and Allergy*, janvier 2016, p. 13. *DOI.org* (*Crossref*), <https://doi.org/10.2147/JAA.S81550>.
- Dickson, B. C., et al. « Maladie cœliaque : une mise à jour pour les pathologistes ». *Journal of Clinical Pathology*, vol. 59, n° 10, octobre 2006, p. 1008-16. *DOI.org* (*Crossref*), <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.035345>.
- Dowd, B., et J. Walker-Smith. « Samuel Gee, Arétaeus et l'affection cœliaque. » *BMJ*, vol. 2, n° 5909, avril 1974, p. 45-47. *DOI.org* (*Crossref*), <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5909.45>.
- Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953; 42: 34-42
- ---. « Samuel Gee, Arétaeus et l'affection cœliaque. » *BMJ*, vol. 2, n° 5909, avril 1974, p. 45-47. *DOI.org* (*Crossref*), <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5909.45>.
- Elli, Luca, et al. « Diagnostic des troubles liés au gluten : maladie cœliaque, allergie au blé et sensibilité au gluten non cœliaque ». *World Journal of Gastroenterology*, vol. 21, n° 23, juin 2015, p. 7110-19. *DOI.org* (*Crossref*), <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7110>.
- Gudeta, Adugna N., et al. « Distribution des génotypes de risque HLA-DQ pour la maladie cœliaque chez les enfants éthiopiens ». *HLA*, vol. 96, n° 6, décembre 2020, p. 681-87. *DOI.org* (*Crossref*), <https://doi.org/10.1111/tan.14119>.
- Hunt, Karen A., et al. « Newly Identified Genetic Risk Variants for Celiac Disease Related to the Immune Response ». *Nature Genetics*, vol. 40, n° 4, avril 2008, p. 395-402. *DOI.org* (*Crossref*), <https://doi.org/10.1038/ng.102>.

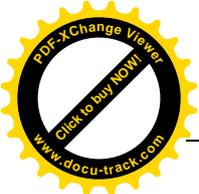


- Husby, S., et al. « European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 54, n° 1, janvier 2012, p. 136-60. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>.
- Kagnoff, Martin F. « Celiac Disease: Pathogenesis of a Model Immunogenetic Disease ». *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, n° 1, janvier 2007, p. 41-49. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1172/JCI30253>.
- Kaukinen, Katri, et al. « Hla-Dq Typing in The Diagnosis of Celiac Disease ». *American Journal of Gastroenterology*, vol. 97, n° 3, mars 2002, p. 695-99. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x>.
- Lambert, M., et al. « Intérêt clinique et biologique des anticorps anti-β2-glycoprotéine 1 au cours du syndrome des antiphospholipides : à propos de 248 patients ». *La Revue de Médecine Interne*, vol. 22, juin 2001, p. 54. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(01\)83383-X](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(01)83383-X).
- ---. « Intérêt clinique et biologique des anticorps anti-β2-glycoprotéine 1 au cours du syndrome des antiphospholipides : à propos de 248 patients ». *La Revue de Médecine Interne*, vol. 22, juin 2001, p. 54. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(01\)83383-X](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(01)83383-X).
- ---. « Intérêt clinique et biologique des anticorps anti-β2-glycoprotéine 1 au cours du syndrome des antiphospholipides : à propos de 248 patients ». *La Revue de Médecine Interne*, vol. 22, juin 2001, p. 54. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(01\)83383-X](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(01)83383-X).
- Lázár-Molnár, Eszter, et Melissa Snyder. « The Role of Human Leukocyte Antigen in



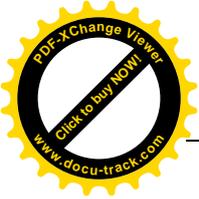
Celiac Disease Diagnostics ». *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 38, n° 4, décembre 2018, p. 655-68. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.07.007>.

- Lee, Susie K., et Peter Hr Green. « Celiac Sprue (the Great Modern-Day Imposter) ». *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 18, n° 1, janvier 2006, p. 101-07. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000198008.11439.c9>
- Leffler, Daniel A., et Detlef Schuppan. « Update on Serologic Testing in Celiac Disease ». *American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, n° 12, décembre 2010, p. 2520-24. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.276>.
- Lewis, N. R., et B. B. Scott. « Meta-analysis: Deamidated Gliadin Peptide Antibody and Tissue Transglutaminase Antibody Compared as Screening Tests for Coeliac Disease ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 31, n° 1, janvier 2010, p. 73-81. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04110.x>.
- Li, Marcella, et al. « A Report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease ». *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 104, n° 1, janvier 2009, p. 154-63. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.8>.
- Lindfors, Katri, et al. « Coeliac Disease ». *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 5, n° 1, janvier 2019, p. 3. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>.
- Lindstad, Christian B., et al. « TG2-Gluten Complexes as Antigens for Gluten-Specific and Transglutaminase-2 Specific B Cells in Celiac Disease ». *PLOS ONE*, édité par Colette Kanellopoulos-Langevin, vol. 16, n° 11, novembre 2021, p. e0259082. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259082>.
- Lionetti, Elena, et al. « Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children ». *New England Journal of Medicine*, vol. 371, n° 14, octobre 2014, p. 1295-303. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400697>.
- Liu, Edwin, et al. « Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and

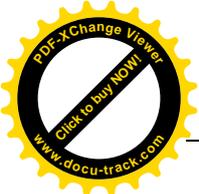


Country ». *New England Journal of Medicine*, vol. 371, n° 1, juillet 2014, p. 42-49. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313977>.

- Ludvigsson, Jonas F., et al. « The Oslo Definitions for Coeliac Disease and Related Terms ». *Gut*, vol. 62, n° 1, janvier 2013, p. 43-52. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>.
- Marsh, Steven G. E. « Nomenclature for Factors of the HLA System, Update December 2012 ». *Tissue Antigens*, vol. 81, n° 4, avril 2013, p. 253-57. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/tan.12077>.
- Megiorni, Francesca, et al. « HLA-DQ and Susceptibility to Celiac Disease: Evidence for Gender Differences and Parent-of-Origin Effects ». *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 103, n° 4, avril 2008, p. 997-1003. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01716.x>.
- ---. « HLA-DQ and Susceptibility to Celiac Disease: Evidence for Gender Differences and Parent-of-Origin Effects ». *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 103, n° 4, avril 2008, p. 997-1003. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01716.x>.
- Megiorni, Francesca, et Antonio Pizzuti. « HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac Disease Predisposition: Practical Implications of the HLA Molecular Typing ». *Journal of Biomedical Science*, vol. 19, n° 1, 2012, p. 88. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-88>.
- ---. « HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac Disease Predisposition: Practical Implications of the HLA Molecular Typing ». *Journal of Biomedical Science*, vol. 19, n° 1, 2012, p. 88. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-88>.
- Moalic, V. « Comment Est Réalisé Un Typage HLA ? » *Réanimation*, vol. 17, n° 4, juin 2008, p. 407-11. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.03.006>.



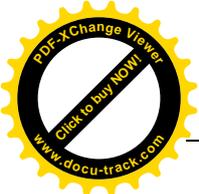
- Moodie, S., et P. Ciclitira. « Maladie cœliaque: facteurs génétiques et présentation des antigènes ». *Acta Endoscopica*, vol. 31, n° 3, mai 2001, p. 255-64. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/BF03020892>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015. *Coeliac disease: recognition, assessment and management*. NICE guideline NG20. London: NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng20>
- Niro, G. A., et al. « HBsAg Kinetics in Chronic Hepatitis D during Interferon Therapy: On-treatment Prediction of Response ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 44, n° 6, septembre 2016, p. 620-28. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/apt.13734>.
- Piancatelli, Daniela, et al. « HLA Typing and Celiac Disease in Moroccans ». *Medical Sciences*, vol. 5, n° 1, janvier 2017, p. 2. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/medsci5010002>.
- Ricci, Giampaolo, et al. « Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update ». *Medicina*, vol. 55, n° 7, juillet 2019, p. 400. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/medicina55070400>.
- Rostami-Nejad, Mohammad. « Allele and Haplotype Frequencies for HLA-DQ in Iranian Celiac Disease Patients ». *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, n° 20, 2014, p. 6302. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6302>.
- ---. « Fréquences d'allèles et d'haplotypes pour HLA-DQ chez les patients iraniens atteints de la maladie cœliaque ». *Journal mondial de gastroentérologie*, vol. 20, n° 20, mai 2014, p. 6302-08. [www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com), <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6302>.
- Roujon, P., et al. « Immunogénétique de la maladie cœliaque ». *Pathologie Biologie*,



vol. 61, n° 2, avril 2013, p. e5-

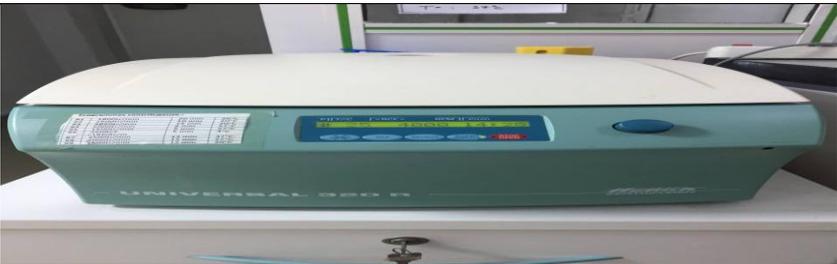
11. DOI.org(Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2011.03.006>

- Shen, Chun-mei, et al. « Polymorphisme allélique et diversité des haplotypes des loci HLA-A, -B et -DRB1 dans le typage basé sur les séquences pour le groupe ethnique ouïghour chinois ». *PLoS ONE*, édité par Igor Mokrousov, vol. 5, n° 11, novembre 2010, p. e13458. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013458>
- Shewry, P. R., et al. « La structure et les propriétés du gluten : une protéine élastique à partir de grains de blé ». *Transactions philosophiques de la Royal Society de Londres. Series B : Biological Sciences*, édité par A. J. Bailey et al., vol. 357, n° 1418, février 2002, p. 133-42. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.1024>.
- Singh, Prashant, et al. « Prévalence mondiale de la maladie cœliaque : revue systématique et méta-analyse ». *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, n° 6, juin 2018, p. 823-836.e2. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>.
- Sollid, Ludvig M., et Erik Thorsby. « Gènes de susceptibilité HLA dans la maladie cœliaque : cartographie génétique et rôle dans la pathogenèse ». *Gastroenterology*, vol. 105, n° 3, septembre 1993, p. 910-22. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90912-V](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90912-V).
- Tersigni, C., et al. « Maladie cœliaque et troubles de la reproduction : méta-analyse des associations épidémiologiques et des mécanismes pathogènes potentiels ». *Human Reproduction Update*, vol. 20, n° 4, juillet 2014, p. 582-93. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu007>.
- Voisine, Jordan, et Valérie Abadie. « L'interaction entre le gluten, le HLA, l'immunité innée et l'immunité adaptative orchestre le développement de la maladie cœliaque ». *Frontiers in Immunology*, vol. 12, juin 2021, p. 674313. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674313>



- Vahedi, Kouroche, Yoram Bouhnik, and Claude Matuchansky. "Maladie coeliaque de l'adulte." *Gastroentérologie clinique et biologique* 25.5 (2001): 485-494.
- Yang, Fengmei, et al. « Taux positif d'allergènes de blé dans la population allergique chinoise : une revue systématique et une méta-analyse ». *Scientific Reports*, vol. 13, n° 1, juin 2023, p. 10579. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37648-2>.
- ---. « Taux positif d'allergènes de blé dans la population allergique chinoise : une revue systématique et une méta-analyse ». *Scientific Reports*, vol. 13, n° 1, juin 2023, p. 10579. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37648-2>.

**Annexes**

<b><u>Le matériels utilisés dans l'aboratoire</u></b>	<b><u>Le nom du matériel</u></b>
	<b><u>Centrifugeuse</u></b>
	<b><u>Vortex</u></b>
	<b><u>Les micropipettes</u></b>
	<b><u>Les échantillons</u></b>

**Pour la sérologie d'allergie au blé**



**Immulite2000**  
**xpi**



**Allergène**  
**spécifique au**  
**blé**

**Pour la sérologie de la maladie cœliaque**



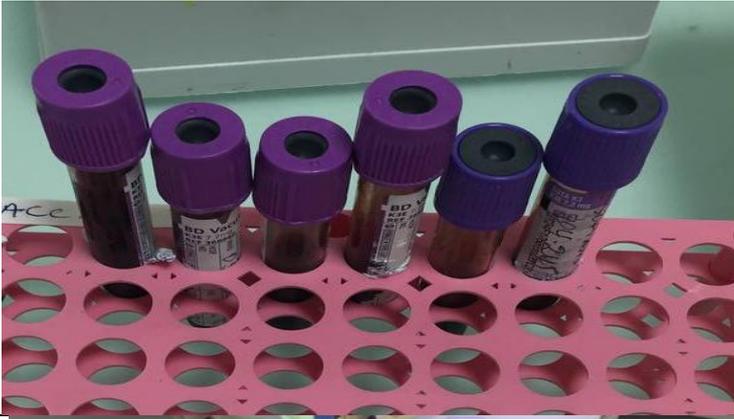
**Luminex**  
**xMAP TM**



		<p><b><u>Le coffret</u></b> <b><u>FIDIS™</u></b> <b><u>Celiac</u></b> <b><u>DPG(Theradi</u></b> <b><u>ag)</u></b></p>
		<p><b><u>La</u></b> <b><u>microplaque</u></b> <b><u>Et</u></b> <b><u>Les feuilles en</u></b> <b><u>plastique</u></b></p>
		<p><b><u>Tampon de</u></b> <b><u>dilution(B1)</u></b></p>
		<p><b><u>Tampon de</u></b> <b><u>lavage (C1).</u></b></p>
	<p><b><u>La pompe</u></b></p>	

			<p><b><u>Le conjugué</u></b></p>
			<p><b><u>Les microsphères</u></b></p>
			<p><b><u>Flacon D de tampon de de reconstitution des billes</u></b></p>
	<p><b><u>Contrôle (+)</u></b> <b><u>Contrôle (-)</u></b> <b><u>Calibrateur</u></b></p>		

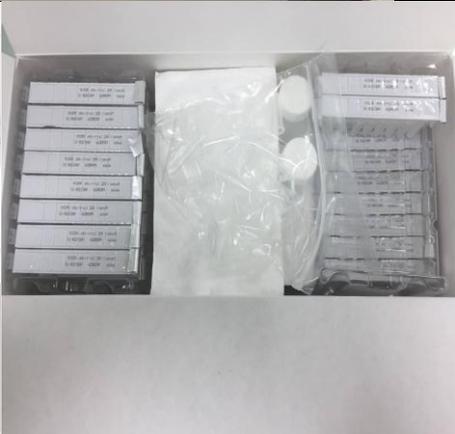
**Pour le typage HLA**



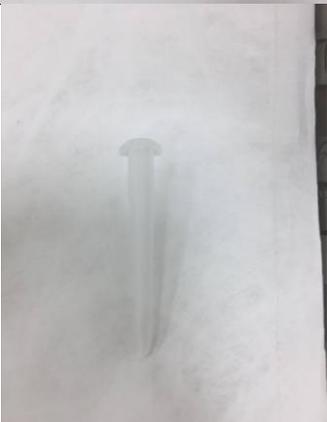
**Tube EDTA**  
**sang totale**



**Instrument**  
**Maxwell®**  
**RSC**



**Le coffret de**  
**kit d'ADN**  
**sanguin**  
**Maxwell®**  
**RSC**



**Les pistons**



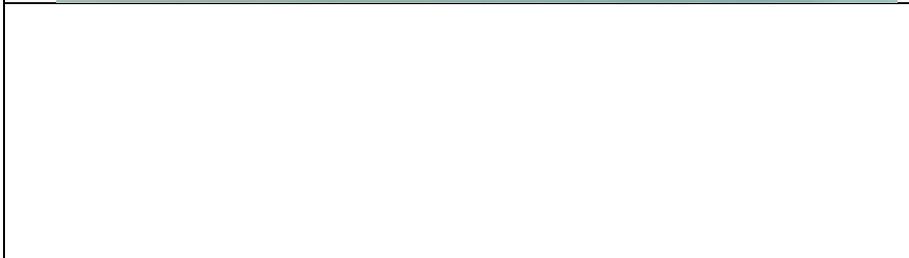
Les cartouches dans le plateau



Le tampon d'élution



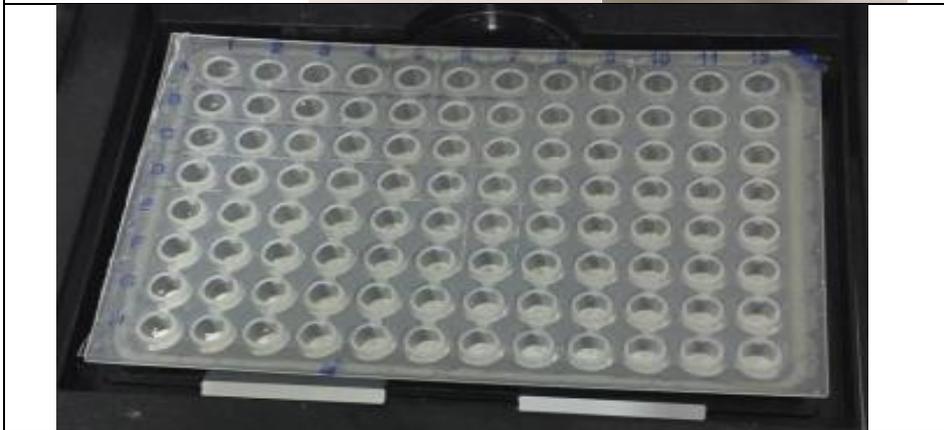
NANODROP LITE Spectrophotometer



L'appareil ABI 7500

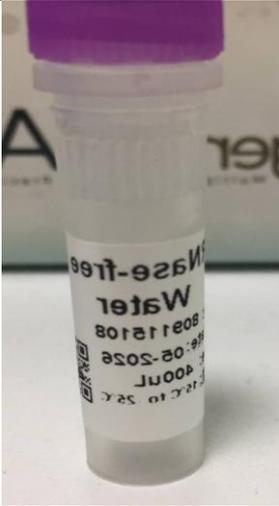
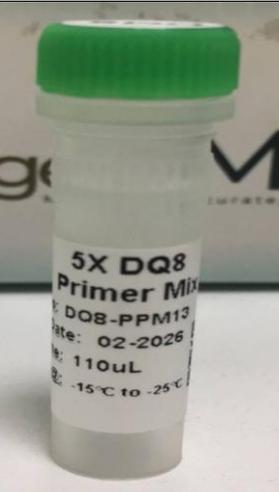


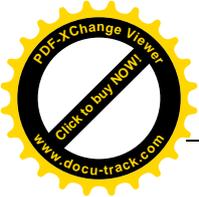
**Le coffret kit de GeneMAP™**

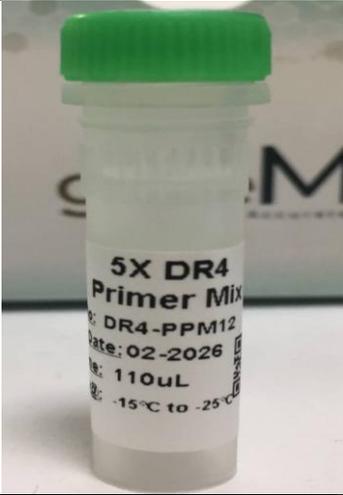
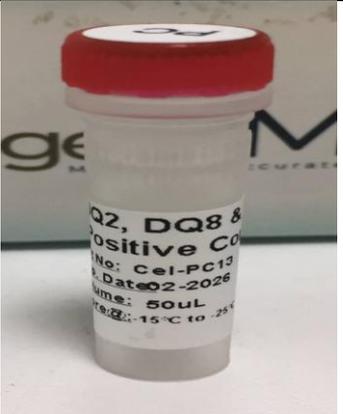
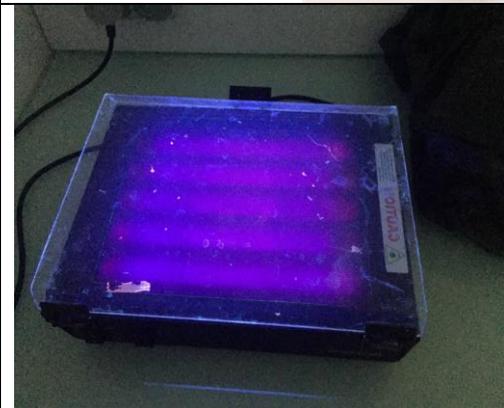


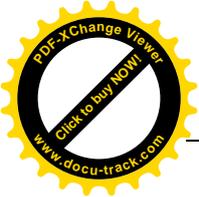
**La plaque optique**

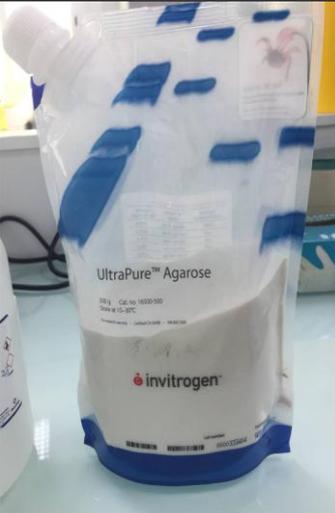
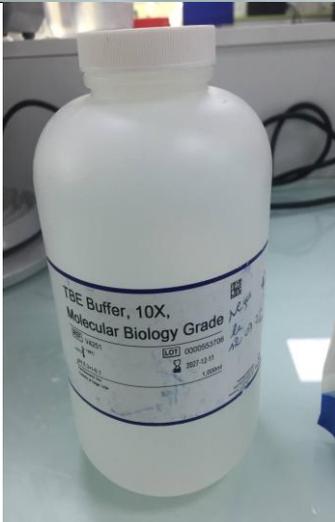


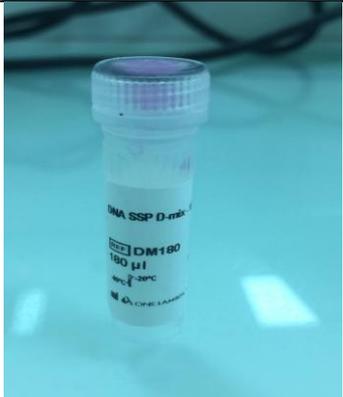
			<p><u>ddH2O</u></p>
			<p><u>DQ2 Primer Mix</u></p>
			<p><u>DQ8 Primer Mix</u></p>



			<p><b><u>DR4 Primer Mix</u></b></p>
			<p><b><u>Control positive</u></b></p>
			<p><b><u>2X Master Mix with EvaGreen</u></b></p>
		<p><b><u>Transilluminateur UV PACIFICIM AGE ELECTRONICS</u></b></p>	



		<p><b><u>Micro SSPTM Gel System</u></b></p>
		<p><b><u>Ethidium bromide grade</u></b></p>
		<p><b><u>Agarose</u></b></p>
		<p><b><u>TBE Buffer,10X, Molecular Biology Grade</u></b></p>

		<p>Thermocycleur <b>Veriti 96 Well Thermal Cycler</b></p>
		<p><u>Plaquette de glace</u></p>
		<p><u>La Taq Polimérase</u></p>
		<p><u>D-Mix</u></p>





*République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
Université Saad Dahlab Blida-1-*



*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie  
Mémoire de fin d'études  
En vue de l'obtention du diplôme de Master  
Spécialité : Génétique*

*Thème :*

*Etude exploratrice des cas cliniques d'intolérance  
au gluten (allergie au blé versus maladie cœliaque)  
par une analyse HLA allélique.*

*Réalisé par : Melle HAMICHE Nihal*

*Soutenue le 08/07/2025*

*Devant le jury*

*Mr MOHAMED SAIDR.MCA President de jury*

*Mme ROUAKIF.MCA Examinatrice*

*Dr NACID.*

*MACHU MUSTAPHA BACH Promotrice*

*Mr BENYAHIAN.MAA*

*Co-promoteur*

*Mme Rouakif.F  
Rouakif*

*Promotion 2024-2025*