

Ref. 202/10

# THESE

présentée

devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

EN CO-TUTELLE AVEC L'UNIVERSITE DE MONASTIR  
FACULTE DE PHARMACIE- TUNISIE

pour l'obtention

du **DIPLOME DE DOCTORAT**

(arrêté du 25 avril 2002)

**Etude du rôle physiopathologique de la  
transglutaminase tissulaire, des anticorps anti-  
transglutaminase tissulaire et de la gliadine  
dans la maladie coeliaque**

Directeurs J. Bienvenu, I. Ghedira

Soutenue Publiquement le 24/06/2006

Par Wahiba SAKLY

**Jury :**

**Président :** Professeur A. MILED  
**Membres :** Professeur K. AYED  
Professeur J. BIENVENU  
Professeur I. GHEDIRA  
Professeur L. FRAPPART  
Docteur N. FABIEN

## Résumé

Les principaux objectifs de notre travail ont consisté d'abord à évaluer l'apport des anticorps anti-transglutaminase tissulaire (AtTG) dans le diagnostic et dans le dépistage de la maladie coeliaque (MC) puis à essayer d'améliorer notre compréhension sur le rôle et l'interaction de ces trois éléments clefs du développement de la MC : la transglutaminase tissulaire (tTG), la gliadine et les AtTG.

Dans un premier temps, nous avons montré que la recherche des AtTG doit être réalisée systématiquement chez les enfants qui présentent des signes cliniques isolés évocateurs d'une MC et chez les enfants atteints d'un diabète de type 1 et ce, afin de mettre en route un régime sans gluten le plus précocement possible. Parallèlement nous avons démontré également que la technique ELISA a une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que la technique dot blot pour la recherche AtTG. La sensibilité des AAE est meilleure que celle des AtTG, AAR et AAG. Ensuite dans une étude réalisée sur des biopsies provenant de patients coeliaques présentant différents stades d'atrophie villositaire, a permis de montrer que la localisation de la tTG était modifiée au cours de la MC. L'enzyme présente une expression préférentielle au niveau de la membrane basale et de la lamina propria au cours de la MC alors que sa localisation est plutôt restreinte aux entérocytes dans la muqueuse normale. Son activité de transamidation n'est cependant pas modifiée. Nous avons également démontré que la tTG pouvait générer des peptides toxiques de la gliadine parallèlement à son rôle de production de peptides immunogènes. Ces deux types de peptides agiraient en synergie entraînant le développement des lésions caractéristiques de la MC. Concernant le rôle des AtTG, nous n'avons pas montré d'effet direct sur les cellules; néanmoins nous avons montré que ces anticorps entraînent une diminution de l'activité enzymatique de la tTG.

**Mots clés:** maladie coeliaque, transglutaminase tissulaire, anticorps anti-transglutaminase tissulaire, gliadine

## Abstract

**Aims:** to evaluate the contribution of the anti-tissue transglutaminase (tTG) antibodies (AtTG) in the diagnosis of coeliac disease (CD), and to try to improve our understanding of the role and the interaction between the tTG, the gliadin and the AtTG in the development of CD.

Firstly, we have shown that children displaying minimal symptoms frequently associated with CD and children with DM1 should be systematically screened for AtTG. We also demonstrated that ELISA for the detection of AtTG was more sensitive and more specific than dot blot assay. The sensitivity of AAE was better than that of AtTG, AAR and AAG. In the second time, a study performed on biopsies from CD patients with different stage of villous atrophy, showed that the localization of the tTG was modified during the development of CD. We demonstrated that the localization of tTG is modified, with preferential expression in the basement membrane and in the lamina propria of the mucosa during the development of duodenal atrophy of CD patients. However, its transamidation activity is not modified. We also demonstrated that the tTG could generate toxic gliadin peptide behind its role to product immunogenic peptides. We have shown the existence of 3 types of toxicity among gliadin peptides: 1) Peptides which are intrinsically toxic and are not substrates of tTG. 2) Peptides which are non-toxic but become so when they act as substrates of tTG. 3) Peptides which are non-toxic and are not substrates of tTG but become so when deamidated. A mechanism other than that involving tTG could be responsible for the deamidation of glutamine residues of gliadin in the intestinal tract. The AtTG has no direct effect on cells; nevertheless we showed that these antibodies reduce the enzymatic activity.

**Key words :** coeliac disease, tissue transglutaminase, anti-tissue transglutaminase antibodies, gliadin