



HAL
open science

Les troubles liés au gluten: "allergie", "intolérance" et "sensibilité" au gluten, terminologie et différences: rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient

Julie Sakic

► To cite this version:

Julie Sakic. Les troubles liés au gluten: "allergie", "intolérance" et "sensibilité" au gluten, terminologie et différences: rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042815

HAL Id: hal-04042815

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042815v1>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 26/09/2022, sur un sujet dédié à :

LES TROUBLES LIÉS AU GLUTEN :
"ALLERGIE", "INTOLÉRANCE" ET "SENSIBILITÉ",
TERMINOLOGIE ET DIFFÉRENCES
RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Julie SAKIC

née le 05/06/1996

Membres du Jury

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeure des universités

Juges : Mme Marie SOCHA, Maître de conférences des universités, praticien hospitalier

M. François DUPUIS, Maître de conférences des universités

M. Loïc SANNER, Docteur en pharmacie (officine)

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2021-2022

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patrick MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

** Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Avant-propos

L'idée de ce sujet m'est venue à la suite de la prise en charge de mes troubles digestifs par un gastro-entérologue en 2017. Après une coloscopie et une biopsie de l'intestin, ainsi qu'une prise de sang dont les résultats se sont avérés normaux, ce dernier m'a envoyée faire un dosage d'IgG anti-aliments dans un laboratoire d'analyses médicales agréé. Ce test cher et non remboursé, d'une valeur d'environ 80 euros, a mis en évidence une "intolérance" et une "hypersensibilité de type III" au gluten, et dans une moindre mesure, aux œufs et au lait. La lecture des résultats arrivés par courrier m'a évidemment fait pleurer, sachant que je n'y connaissais rien, que rien ne m'avait été expliqué au préalable et que je m'imaginai alors que je ne pourrais plus jamais consommer ces aliments. Au cours de la visite qui a suivi, il m'a été vaguement expliqué que je ne "supportais" plus le gluten et qu'il fallait que je le supprime de mon alimentation. Je suis ressortie du cabinet médical avec une simple feuille sur laquelle était inscrite à la main une liste "blé, seigle, orge, avoine, épeautre", céréales que je devais éviter.

Ainsi, j'ai dû faire la part des choses en faisant moi-même des recherches sur le sujet afin de mieux cerner les différences entre "allergie", "intolérance" et "sensibilité" au gluten pour tenter de mieux comprendre mon diagnostic. J'ai trouvé tout et son contraire sur des sites internet de revues populaires. En creusant un peu plus sur des sites plus fiables, j'ai découvert que ce que l'on m'avait diagnostiqué correspondait en fait à la « sensibilité au gluten non cœliaque » et j'ai pu voir que les dosages d'IgG anti-aliments ne faisaient pas partie des recommandations de prise en charge. En effet, aucun marqueur spécifique de cette atteinte n'existe actuellement. Un an après, mon gastro-entérologue me renvoyait faire un dosage d'IgG anti-aliments non remboursé (et qui n'est donc pas recommandé). Je le consultais pour la dernière fois puisque de toute façon, je gérais ma prise en charge en adaptant mon alimentation selon les recommandations que j'avais amassées.

Je me suis ainsi dit que d'autres personnes pouvaient être dans la même situation que moi, un peu livrées à elles-mêmes dans leur prise en charge, et me former à cela pour pouvoir les aider à l'officine m'est apparu comme une évidence.

Non nova, sed nove

Remerciements

Aux membres du jury :

À Madame Marie Socha, ma directrice, de s'être intéressée à ce sujet et d'avoir accepté de superviser cette thèse. Merci pour votre disponibilité, la rapidité de vos retours, vos conseils et commentaires mais aussi et surtout, pour vos encouragements et votre sympathie.

À Madame Brigitte Leininger, d'avoir accepté d'être la présidente du jury. Merci également pour vos enseignements à la faculté, toujours dans la bonne humeur, tout au long de mon cursus.

À Monsieur François Dupuis, d'avoir accepté de faire partie du jury et merci aussi pour vos cours, TD et votre encadrement des stages.

À Monsieur Loïc Sanner, dernier membre du jury mais aussi et surtout mon maître de stage de 6-SP. Merci encore pour l'accueil au sein de ton équipe, pour tout ce que tu m'as appris au cours de ces six mois de formation, et pour les moments de partage et de franches rigolades. Plus qu'un maître de stage, tu resteras pour moi une sorte de mentor, qui m'a transmis de vraies valeurs humaines et déontologiques ; merci d'avoir contribué à faire de moi la pharmacienne que je suis aujourd'hui.

Aux collègues et confrères officinaux :

À Madame Nicole Duval-Ehrenfeld de m'avoir encadrée au cours de mon stage d'initiation. Parce que je ne m'y étais pas prise assez tôt pour chercher une pharmacie, merci d'avoir accepté que je sois votre dernière stagiaire alors même que vous ne deviez plus prendre personne cette année-là. Je remercie également sa fille Elodie Santos-Ehrenfeld et son équipe, pour l'encadrement des deux stages d'application suivants.

Merci encore une fois à Loïc Sanner et aux filles de la pharmacie du Centre de Laneuveville, pour ces six mois de stage très intenses et très riches en émotions (2020, on s'en souviendra !).

À Madame Libotte, ma titulaire actuelle, de m'avoir fait une place au sein de son officine. Merci à mes collègues Pascal ("Papa"), Linda ("Binôme"), Laetitia, Sandrine, et à nos petites apprenties Coralie et Lucie, pour tous les moments de partage et de bonne humeur qui donnent envie de venir travailler. Vous êtes comme une deuxième famille. Je n'oublie évidemment pas ma petite Elisa ; nos horaires coïncident rarement mais dès qu'on se retrouve, c'est génial.

A ma famille et mes amis :

Merci à mes parents pour tout ce qu'ils ont fait et font pour moi. L'amour que vous me portez, tous nos souvenirs heureux, vos enseignements et les belles valeurs que vous m'avez transmises, ont permis de faire de moi la femme que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

À mon frère, pour ses conseils avisés et son aide dans la rédaction de cette thèse mais aussi dans les choses de la vie, pour nos bons délires et notre complicité depuis toujours.

À Brice, ma "petite créature" qui a métamorphosé ma vie en un an. Merci de m'avoir motivée et poussée dans la rédaction de cette thèse et pour l'intérêt que tu lui as porté. Merci pour ton amour et pour tout ce que tu fais pour nous au quotidien.

À ma grand-mère, la femme la plus forte que je connaisse, et à mon "papy chéri" qui nous a quittés en 2021. Je pense fort aussi à mon autre grand-père parti en 2020 ; *ja te volim* Joso !

À Romane, (Grande) Julie, Célia, Amélie et Laura, mes amies de la fac ; vous êtes entrées dans ma vie en 4ème année, et vous n'êtes pas prêtes d'en sortir. Laura, ma *soul*, on s'était dit que l'on viendrait à bout de tout ça ensemble, on va aller jusqu'à soutenir le même jour ! Merci d'être présente, dans les bons comme dans les mauvais moments de la vie, merci aussi pour tous nos souvenirs heureux et nos délires... merci tout simplement d'exister.

À Audrey, ma « sœur de location » de m'avoir coachée dans la préparation de mon oral de soutenance. Merci pour ta spontanéité, ta disponibilité et ton aide précieuse pour la mise en page du diaporama, mais aussi pour les fous rires qu'on a eus récemment.

À tous mes amis, proches ou loin, de longue date, Franck, Martin, Arnaud, Julie junior, Flo, ou ceux rencontrés plus récemment, Jojo et Mimi, les potes des apéros du week-end et tous les autres.

À toutes les personnes qui ont été des pousses, des arbres ou même des ronces sur mon chemin...

Table des matières

1	Le gluten de blé.....	1
1.1	Le blé.....	3
1.1.1	Taxonomie des céréales.....	3
1.1.2	Origines du blé, culture et hybridation	4
1.1.2.1	Un peu d'histoire	4
1.1.2.2	Notion de polyploïdie et croisement	6
1.1.2.3	Intérêt des formes domestiquées de blé	10
1.1.3	Structure et composition du grain de blé	11
1.1.3.1	Caractéristiques botaniques et histologiques	11
1.1.3.2	Composition et données nutritionnelles du blé.....	12
1.2	Le gluten.....	17
1.2.1	Les principales protéines du blé	17
1.2.2	Les prolamines, ensemble protéique formant le gluten	19
1.2.2.1	Les gliadines	19
1.2.2.2	Les gluténines.....	21
1.2.2.3	Interactions entre gliadines et gluténines	22
1.2.3	Protéines du blé : synthèse	25
1.2.4	Le gluten.....	26
1.2.5	Toxicité du gluten.....	29
2	Les désordres liés au gluten : quelles différences ?.....	31
2.1	L'allergie alimentaire au blé	32
2.1.1	Rappels d'immunologie : notion d'hypersensibilité et d'allergie alimentaire.....	32
2.1.1.1	Classification de Gell et Coombs	32
2.1.1.2	L'allergie alimentaire	35

2.1.2	Allergie alimentaire au blé médiée par les IgE.....	37
2.1.2.1	Epidémiologie.....	37
2.1.2.2	Mécanismes physiopathologiques	37
2.1.2.3	Manifestations cliniques	40
2.1.2.4	Diagnostic	43
2.1.2.5	Prise en charge et évolution.....	45
2.1.3	Allergie alimentaire au blé non médiée par les IgE.....	47
2.1.3.1	Épidémiologie.....	47
2.1.3.2	Mécanisme physiopathologique.....	47
2.1.3.3	Manifestations cliniques	48
2.1.3.4	Diagnostic	48
2.1.3.5	Prise en charge et évolution.....	50
2.2	La maladie cœliaque	51
2.2.1	Epidémiologie et facteurs de risque.....	51
2.2.1.1	Prévalence et répartition	51
2.2.1.2	Facteurs de risque génétiques et environnementaux.....	52
2.2.2	Mécanismes physiopathologiques	54
2.2.2.1	Rappels anatomiques, cytologiques et histophysiologiques .	54
2.2.2.2	Entrée du gluten dans la muqueuse intestinale.....	56
2.2.2.3	Action de la transglutaminase tissulaire	57
2.2.2.4	La réponse immunitaire adaptative	59
2.2.2.5	Synthèse	59
2.2.3	Manifestations et formes cliniques.....	60
2.2.4	Diagnostic.....	63
2.2.4.1	Qui tester ?.....	63
2.2.4.2	Analyses hématologiques et de biochimie sanguine.....	64

2.2.4.3	Sérologie	64
2.2.4.4	Endoscopie et histologie	66
2.2.5	Prise en charge et évolution	67
2.3	La sensibilité au gluten non cœliaque.....	69
2.3.1	Epidémiologie et facteurs de risque	69
2.3.1.1	Prévalence	69
2.3.1.2	Facteurs de risque	70
2.3.2	Mécanisme physiopathologique.....	70
2.3.3	Manifestations cliniques.....	75
2.3.4	Diagnostic.....	75
2.3.5	Prise en charge et évolution	78
2.4	Synthèse.....	78
3	Rôle du pharmacien d'officine	81
3.1	Controverses autour du gluten	81
3.1.1	Evolution de notre consommation de blé et de gluten	81
3.1.2	Le régime sans gluten en population générale	82
3.1.2.1	Règlementation des produits sans gluten	82
3.1.2.2	Régime sans gluten en population générale : réel intérêt ou effet de mode ?.....	84
3.2	Aide du pharmacien d'officine à la prise en charge	85
3.2.1	Le blé et le gluten dans les produits pharmaceutiques	85
3.2.2	Aide au diagnostic	88
3.2.3	Conseils pour suivre un régime sans gluten	89
3.2.4	Alternatives futures au gluten-free diet : enzymes et probiotiques	91

Tables des illustrations

Illustration 1 : Classification des principales céréales de la famille des <i>Poaceae</i> (6,7)4	
Illustration 2 : Exemple d'une hybridation suivie d'une polyploïdisation (allopoloïdie) dans la création d'une nouvelle espèce avec des gamètes non-réduits	7
Illustration 3 Schéma synthétisant la formation des principales espèces de blé modernes au fil du temps (12)	9
Illustration 4 Schéma de la structure d'un épi de blé (15)	10
Illustration 5 Schéma de la structure d'un grain de blé en coupe longitudinale (19) .	12
Illustration 6 Graphique présentant la composition d'un grain de blé, d'après (9,20,23)	13
Illustration 7 Structure schématisée d'un acide aminé (29)	17
Illustration 8 Représentation schématique des gliadines (39).....	20
Illustration 9 Schéma comparant les structures des gliadines et des gluténines de faible poids moléculaire (42)	21
Illustration 10 Schéma représentant les structures des gluténines de haut poids moléculaire (43).....	22
Illustration 11 Schéma représentant les interactions entre gliadines et gluténines, d'après le modèle de Shewry (2001)	24
Illustration 12 Schéma synthétisant les différentes protéines de blé et leurs caractéristiques d'après la classification d'Osborne (1907) et celle de Shewry et al (1986).....	25
Illustration 13 Digestion de l'amidon par des amylases laissant apparaître le réseau de gluten (31)	26
Illustration 14 Réseau de gluten étiré (31).....	27
Illustration 15 Alvéogramme (51).....	28
Illustration 16 Les motifs de la α -gliadine avec en jaune le peptide 33-mer (55)	30
Illustration 17 Les principaux désordres liés au gluten, avec encadrés en gras, les désordres d'ordre digestif (adapté de (56,69,92)).....	31

Illustration 18 Schéma illustrant la classification des hypersensibilités de Gell et Coombs (60).....	33
Illustration 19 Classification des troubles allergiques liés au blé (56).....	34
Illustration 20 Réactions croisées pollens/fruits ou légumes (65)	36
Illustration 21 Schéma illustrant le mécanisme physiopathologique de l'allergie médiée par les IgE (l'allergène du blé est représenté par l'étoile) (70).....	38
Illustration 22 Critères diagnostiques de l'anaphylaxie (74).....	45
Illustration 23 Les différents aspects de l'œsophagite à éosinophiles (84).....	49
Illustration 24 Modèle de l'iceberg décrivant la répartition des formes de maladie cœliaque dans la population, décrit par Fasano et Catassi et adapté à la classification d'Oslo (2012).....	52
Illustration 25 Représentation schématique des CMH de classe II, dont HLA-DQ (99)	53
Illustration 26 Cytologie de la muqueuse intestinale (102).....	55
Illustration 27 Passage para- et transcellulaire des séquences toxiques de la gliadine (105).....	57
Illustration 28 La désamination des résidus glutamine en résidus glutamate par la transglutaminase tissulaire 2 (106).....	58
Illustration 29 Schéma représentant l'affinité entre les poches de HLA-DQ2 et DQ8 et les résidus glutamate (106)	58
Illustration 30 Le peptide 33-mer, avec en rouge, bleu et vert, les trois séquences reconnues par les lymphocytes T CD4+ (épitopes T), présents une, deux et trois fois (107).....	59
Illustration 31 Schéma synthétisant les mécanismes immunologiques impliqués dans la maladie cœliaque (105).....	60
Illustration 32 Altération de la muqueuse intestinale dans la maladie coeliaque, classification de Marsh-Oberhuber, avec les différents stades décrits précédemment (112).....	67

Illustration 33 Schéma synthétisant les mécanismes potentiels impliqués dans la SGNC (117).....	74
Illustration 34 Organigramme synthétisant le processus de diagnostic d'après le consensus de Salerne (123).....	77
Illustration 35 Algorithme proposé pour le diagnostic des troubles alimentaires liés au gluten inspiré de Sapone et al. (57).....	80
Illustration 36 Les logos de l'AOECS et de l'AFDIAG (128).....	83
Illustration 37 Extrait de la liste des excipients à effets notoire, tirée du Répertoire des médicaments génériques de l'ANSM (édition janvier 2022), contenant l'amidon de blé et les informations concernant le gluten devant figurer dans les RCP et notices (135)	86
Illustration 38 Extrait du RCP d'une spécialité avec la mention "amidon de blé (contenant du gluten), PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé (136).....	87
Illustration 39 Recommandations de l'ANSM pour un bon usage des autotests vendus en pharmacie (138)	88
Illustration 40 Autotest GLUTEN® 2 ^{ème} génération, commercialisé par le laboratoire AAZ, qui respecte les critères diagnostiques de l'ESPGHAN (140)	89

Table des tableaux

Tableau I Nomenclature des blés cultivés actuellement (7).....	5
Tableau II Données nutritionnelles, préparation et utilisations des principales formes consommées du blé (réalisé à partir de (23))	15
Tableau III Tableau présentant la structure primaire des gliadines (41)	20
Tableau IV présentant les paramètres viscoélastiques des farines et leur intérêt pour la panification (le : indice d'élasticité, rapport P200/P x100, pression à 40 mm d'extension) (52).....	28
Tableau V Tableau regroupant les principaux trophallergènes du blé, avec en grisé, les protéines constituant le gluten (70)	40
Tableau VI Signes et symptômes de l'anaphylaxie (73)	42
Tableau VII Tableau présentant les manifestations cliniques, histologiques et sérologiques des différentes formes de maladie cœliaque, d'après la classification d'Oslo (2012).....	62
Tableau VIII Tableau résumant les situations cliniques nécessitant un diagnostic de maladie cœliaque (91).....	63
Tableau IX Tableau regroupant la sensibilité et la spécificité des tests sérologiques de diagnostic de la maladie cœliaque, avec en bleu le test unique recommandé (91)..	66
Tableau X Principales sources de FODMAP (117).....	72
Tableau XI Tableau récapitulatif comparant les trois troubles alimentaires liés au gluten (114,119).....	79
Tableau XII Aliments végétaux autorisés et interdits dans un régime sans gluten (134)	90

Liste des abréviations

Ac : anticorps

AFDIAG : Association Française des Intolérants au Gluten

Ag : antigène

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

AOECS : *Association Of European Coeliac Societies*

ATIs : inhibiteurs de l' α -amylase/trypsine

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EEN : excipient à effet notoire

EoE : œsophagite à éosinophiles

ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*

ESsCD : *European Society for the Study of Celiac Disease*

FODMAP : *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols*

GFD : *Gluten-Free Diet*

GRD : *Gluten-Related Disorders*

HLA : *human leucocyte antigen*

IEL : lymphocytes intra-épithéliaux

Ig (A, E, G ou M) : immunoglobuline

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SG-FPM : sous-unité de gluténine de faible poids moléculaire

SG-HPM : sous-unité de gluténine de haut poids moléculaire

SGNC : sensibilité au gluten non cœliaque

SPT : *Skin prick test*

tTG : transglutaminase tissulaire

Introduction

Avec le riz et le maïs, le blé est une des céréales les plus cultivées et consommées au monde. Il est retrouvé dans quasiment toutes les latitudes, ce qui en fait un des composants principaux de l'alimentation humaine. Tout comme l'orge, le seigle et, dans une moindre mesure, l'avoine, le blé contient des protéines capables de former, lorsque l'on mélange farine et eau, un réseau viscoélastique appelé « gluten ». Ce dernier peut être à l'origine de troubles car certaines des séquences peptidiques qui le composent sont résistantes à l'action des enzymes digestives et peuvent déclencher des réactions du système immunitaire.

Les troubles liés au gluten - en anglais *Gluten-Related Disorders* ou *GRD* -, regroupent cinq atteintes majeures. Trois d'entre elles présentent des manifestations d'ordre digestif ; mal connues, elles sont très souvent confondues entre elles bien qu'elles soient très différentes au regard de leur physiopathologie. En effet, en population générale, on entend de plus en plus souvent des phrases comme "je suis allergique au gluten", "je suis intolérant au gluten" ou encore "je suis sensible/hypersensible au gluten". Celles-ci font référence à tort et à travers à l'allergie alimentaire au blé, à la maladie cœliaque ou à la sensibilité au blé non cœliaque, voire à aucune des trois car bien souvent, aucun diagnostic n'a été posé par un spécialiste. Il apparaît intéressant de s'interroger sur la définition et la terminologie des troubles liés au gluten afin d'améliorer leur compréhension et ainsi leur prise en charge. D'autant plus que le marché du sans gluten explose et que les médias, sportifs et influenceurs véhiculent des croyances diabolisant ce composant du blé et prônant faussement les bienfaits du régime sans gluten chez les individus sains.

Tout d'abord, il conviendra d'évoquer la taxonomie des céréales avant de s'intéresser plus spécialement aux origines de la culture du blé, à ses caractéristiques botaniques et histologiques ainsi qu'à son intérêt nutritionnel. Dans un second temps, nous détaillerons les principales protéines du blé et plus particulièrement celles formant le gluten ainsi que les propriétés de celui-ci et sa toxicité. Ensuite, nous aborderons les désordres liés au gluten et particulièrement aux manifestations essentiellement digestives, à savoir l'allergie alimentaire au blé, la maladie cœliaque et la sensibilité au gluten non cœliaque. Enfin, nous verrons le rôle important que peut jouer le pharmacien dans la prise en charge à l'officine des patients souffrant de

troubles liés au gluten et dans l'information du grand public sur le gluten et les idées reçues qui circulent à son sujet ; un *flyer*, disponible en Annexe 6, a été réalisé dans cette optique.

Chapitre 1 : Le gluten de blé

1.1 Le blé

Le blé est l'une des trois céréales - avec le riz et le maïs - les plus cultivées au monde avec plus de 600 millions de tonnes récoltées par an (1). On le retrouve dans quasiment toutes les latitudes sur le Globe, ce qui en fait un des composants principaux de l'alimentation humaine : pain, biscuits et gâteaux, pâtes et nouilles, boulgour et couscous etc. (2). Plus encore, il fait partie intégrante de la culture et des rites religieux. En effet, on retrouve du blé dans la matsa consommée par les Juifs pendant Pessa'h, dans l'hostie de l'Eucharistie des Chrétiens ou encore dans le nân des régions d'Asie centrale et du Sud (3). On comprend alors aisément l'intérêt pour sa domestication, sa culture et sa sélection.

1.1.1 Taxonomie des céréales

Une céréale (du latin *Ceres*, nom de la déesse romaine de l'agriculture et des moissons) est définie comme « une plante portant des grains qui servent à la nourriture de l'homme et des animaux domestiques » (4). La grande majorité des céréales cultivées par l'Homme appartient à l'ordre des *Poales* et à la famille botanique des *Poaceae* (ou *Gramineae*) (5). Cette dernière est divisée en douze sous-familles (Illustration 1), comprenant notamment celle des :

- *Chloridoideae* à laquelle appartient l'éleusine (*Eleusine* spp.) et le teff (*Eragrostis tef*), cultivés en Afrique ;
- *Panicoideae* dans laquelle on retrouve le millet commun (*Panicum miliaceum*), le sorgho (*Sorghum* spp.) ou le maïs (*Zea* spp.) ;
- *Bambusoideae* à laquelle appartiennent les différents riz (*Oryza* spp.) ;
- *Pooideae* qui se divise elle-même en plusieurs tribus. On retrouve celle des *Poeae* dont la sous-tribu des *Aveneae* pour l'avoine (*Avena* spp.) et celle des *Triticeae* regroupant surtout l'orge (*Hordeum* spp.), le seigle (*Secale* spp.), ainsi que le blé et l'épeautre (*Triticum* spp.) (2,6).

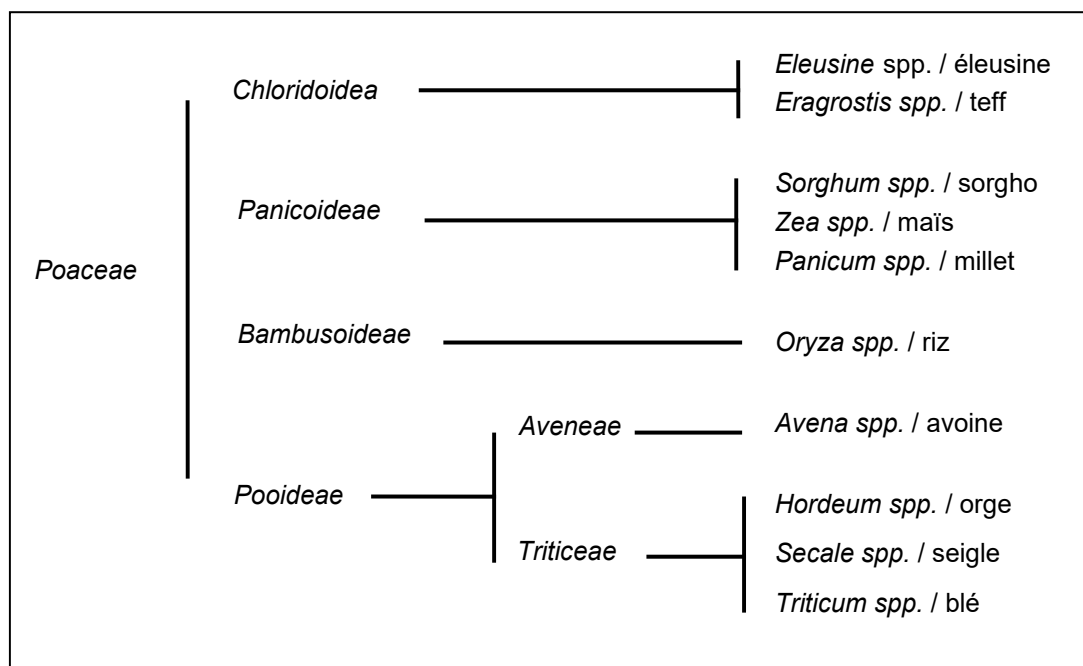


Illustration 1 : Classification des principales céréales de la famille des *Poaceae* (6,7)

Parmi les autres céréales bien connues mais qui ne font pas partie de la grande famille des *Poaceae*, on peut citer principalement : le quinoa (*Chenopodium quinoa*, *Amaranthaceae*) produit essentiellement par trois pays d'Amérique du Sud (Pérou, Bolivie, Equateur) et le sarrasin (*Fagopyrum spp.* *Polygonaceae*), qui n'est pas un blé contrairement à ce que son nom vernaculaire « blé noir » laisse entendre.

1.1.2 Origines du blé, culture et hybridation

1.1.2.1 Un peu d'histoire

Les origines de l'agriculture et de la culture des céréales dans ce que l'on nomme « Croissant Fertile » remonteraient, d'après les historiens, à la fin de l'Épipaléolithique au début du Néolithique, soit il y a un peu plus de 10 000 ans. Les débuts de la culture du blé sont quant à eux plus discutés et se situeraient un petit peu plus récemment, entre - 8 900 et - 7 500 (7). C'est à ce moment-là dans le Noyau Levantin, que l'Homme a commencé la domestication de plantes sauvages ainsi que l'élaboration de techniques de culture et de préparation du sol.

Les formes cultivées du blé – que l'on appelle aujourd'hui cultivars, c'est-à-dire « des variétés de plante cultivée que l'on obtient par sélection » – ont été développées

au cours de trois grandes phases. La première consistait simplement en une sélection occasionnelle et parfois involontaire par les premiers agriculteurs au moment des plantations et des récoltes. La seconde reposait sur une sélection plus délibérée de cultivars intéressants au cours de l'Histoire. Enfin, les sélections sont désormais réalisées avec les techniques scientifiques modernes (génie génétique notamment) (8–10). On dénombre près de 25 000 cultivars produits au fil des siècles et de par le monde (Tableau I).

Tableau I Nomenclature des blés cultivés actuellement (7)

Espèces et sous-espèces	Noms communs
<i>Triticum monococcum</i>	
<i>ssp. aegilopoides</i>	Engrain sauvage
<i>ssp. monococcum</i>	Engrain cultivé ou Petit Épeautre
<i>Triticum urartu</i>	Pas de nom commun (forme sauvage)
<i>Triticum timopheevii</i>	
<i>ssp. armeniacum</i>	<i>T. timopheevii</i> sauvage
<i>ssp. timopheevii</i>	<i>T. timopheevii</i> cultivé
<i>Triticum turgidum</i>	
<i>ssp. dicoccoides</i>	Amidonnier sauvage
<i>ssp. dicoccon</i>	Amidonnier cuivé
<i>ssp. paleocolchicum</i>	Blé de Géorgie (ex-Colchide)
<i>ssp. parvicoccum</i>	Pas de nom commun
<i>ssp. durum</i>	Blé dur
<i>ssp. turgidum</i>	Blé poulard
<i>ssp. polonicum</i>	Blé de Pologne
<i>ssp. turanicum</i>	Blé Korassan
<i>ssp. carthlicum</i>	Blé de Perse
<i>Triticum zhukovskyi</i>	Pas de nom commun
<i>Triticum aestivum</i>	
<i>ssp. spelta</i>	Grand Épeautre
<i>ssp. macha</i>	Pas de nom commun
<i>ssp. aestivum</i>	Blé tendre ou Froment
<i>ssp. compactum</i>	Blé compact ou blé hérisson
<i>ssp. sphaerococcum</i>	Blé sphérique ou blé indien

1.1.2.2 Notion de polyploïdie et croisement

Cette diversité d'espèces et de sous-espèces s'explique notamment par un mécanisme très répandu dans le monde végétal : la polyploïdisation (Illustration 2). La plupart des animaux et végétaux sont diploïdes. Ils possèdent deux copies de chaque chromosome homologue ; leur génome est noté $2n=x$, avec x le nombre total de chromosomes et $2n$, la notion de paires (11). On dit qu'un organisme est polyploïde lorsqu'il présente plusieurs jeux de chromosomes. On distingue l'autopolyploïdie de l'allopolyplôïdie, selon si ces jeux proviennent de la même espèce ou d'une autre. La polyploïdisation peut survenir de façon naturelle ou artificielle. Elle peut se dérouler selon deux mécanismes différents : 1° soit anomalie de méiose où les gamètes formés sont dits « non-réduits » suite à une non-séparation des paires (les gamètes sont diploïdes au lieu d'être haploïdes) ; 2° soit doublement du stock chromosomique dans une cellule somatique après une mitose anormale sans division. Naturellement, c'est par la fusion de gamètes non-réduits que se formeraient les individus polyploïdes, une mitose anormale dans une cellule somatique n'aboutissant que rarement à la formation d'individus polyploïdes (12). La polyploïdisation peut être précédée d'une hybridation, appelée aussi croisement, entre deux individus d'espèces différentes. Une hybridation suivie d'une polyploïdisation permet d'aboutir à la formation d'une nouvelle espèce fertile (13).

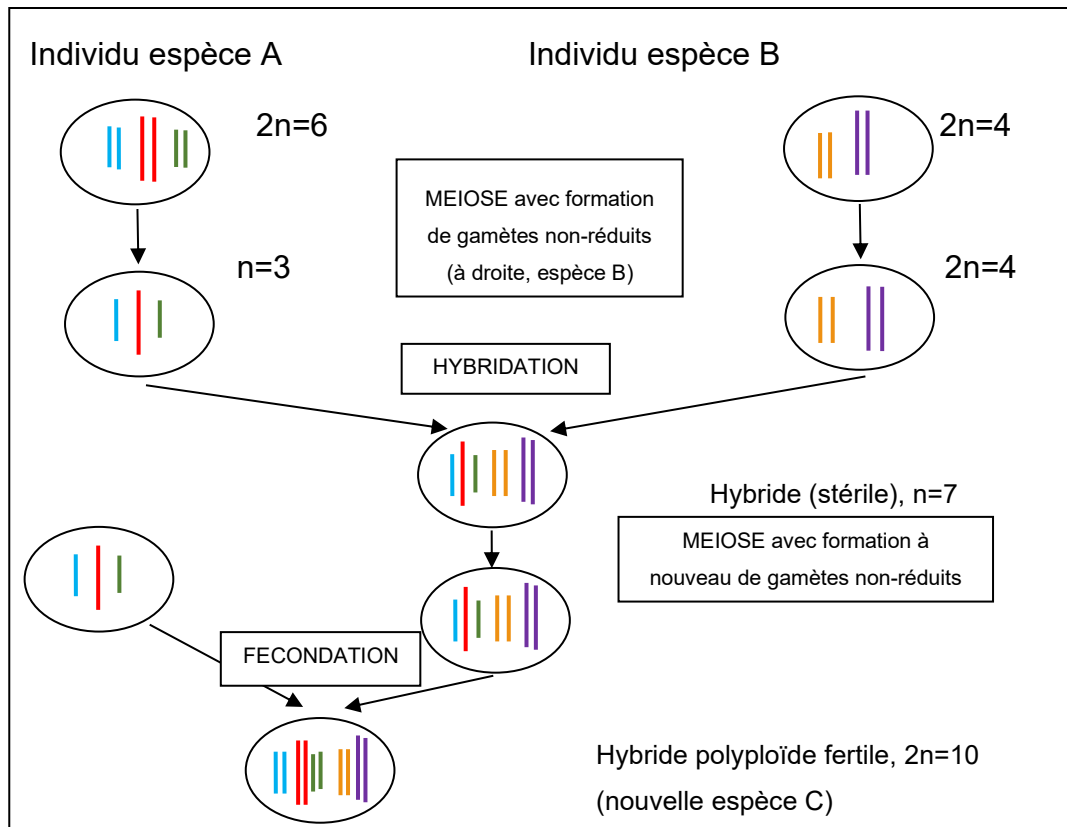


Illustration 2 : Exemple d'une hybridation suivie d'une polyploïdisation (allopoloïdie) dans la création d'une nouvelle espèce avec des gamètes non-réduits

Dans le cas du blé, l'étude des génomes a permis de mettre en évidence qu'au moins deux évènements d'allopoloïdisation ont abouti à nos espèces de blés modernes qui sont le blé dur (*Triticum turgidum* ssp. *durum*) et le blé tendre (*Triticum aestivum* ssp. *aestivum*). Ces derniers sont tétraploïdes et hexaploïdes ; on note leur génome respectivement AABB et AABBDD (Illustration 3). La première étape a eu lieu il y a environ 0.5 milliards d'années. Il s'agit d'une hybridation naturelle et spontanée entre *Triticum urartu* (génome AA) et un progéniteur qui reste encore introuvable (génome BB), – mais qui serait proche de *Aegilops speltoides* (génome SS). Un doublement de chromosomes lors d'une mitose anormale a pu ainsi transformer l'hybride stérile en plant fertile et conduire à la formation de l'amidonnier sauvage (*Triticum. turgidum* ssp. *dicoccoides*, BBAA). Ce dernier a ensuite subi domestication puis sélection afin d'en conserver les caractères d'intérêt ; cela a conduit à cultiver l'amidonnier (*Triticum turgidum* ssp. *dicocum*), également tétraploïde (7,12,14).

La dissémination des espèces domestiquées en dehors du Croissant Fertile va permettre un second évènement d'hybridation, cette fois entre l'amidonnier et *Aegilops*

Chapitre 1 : Le gluten de blé

tauschii (génomme DD) pour aboutir à *Triticum aestivum ssp. aestivum* (BBAADD), le blé tendre cultivé actuellement. Quant au blé *Triticum turgidum ssp. durum*, le blé dur actuel, il fait sa première apparition dans l'Empire romain sans que l'on connaisse pour le moment son origine ni ses relations avec les premiers blés cultivés (12).

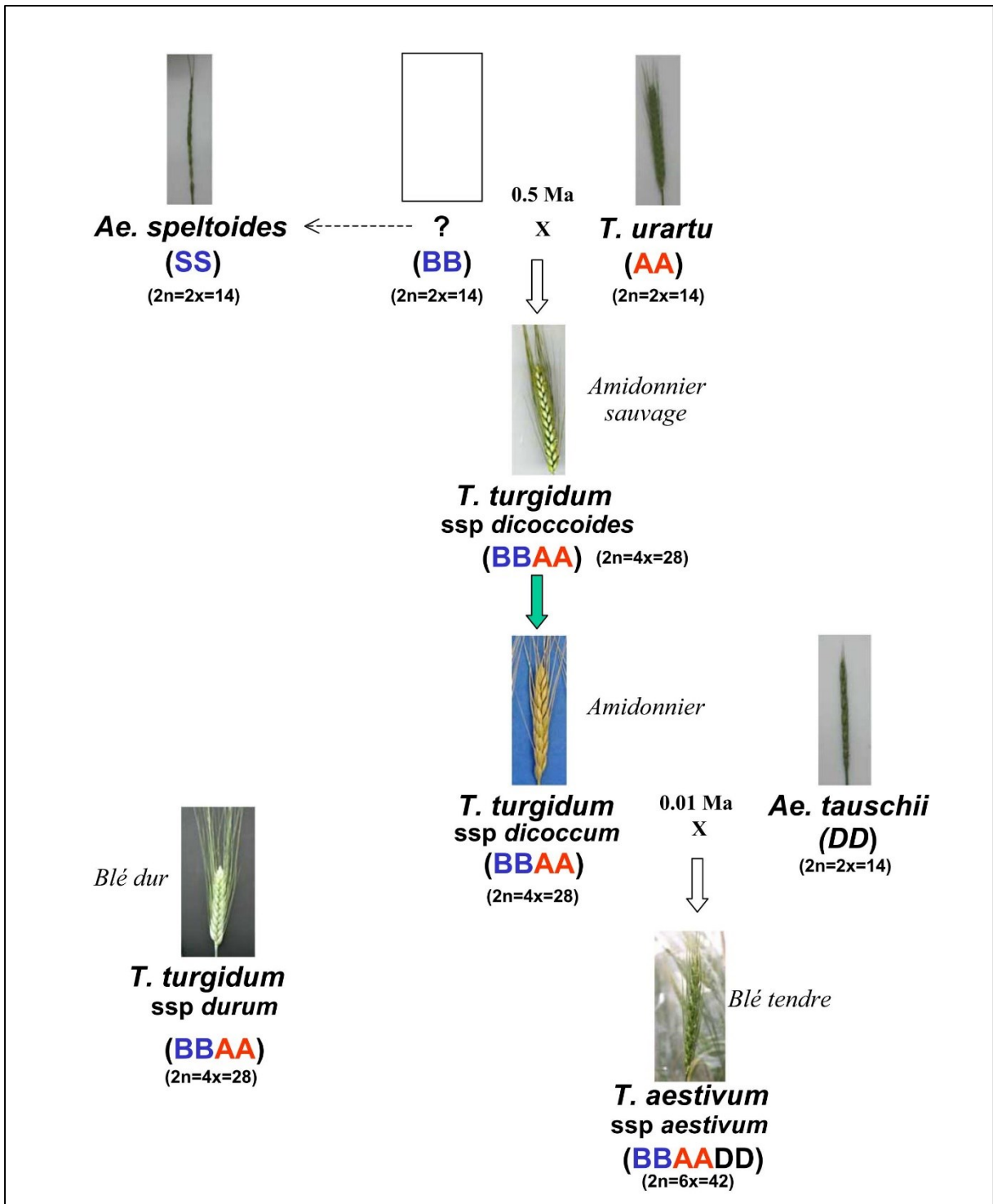


Illustration 3 Schéma synthétisant la formation des principales espèces de blé modernes au fil du temps (12)

1.1.2.3 Intérêt des formes domestiquées de blé

Avant d'analyser les caractères d'intérêt qui ont conduit à la sélection de certains blés, il est nécessaire d'aborder la structure d'un épi de blé (Illustration 4). Ce dernier est une inflorescence qui termine la tige – appelée aussi chaume chez les *Poaceae* – composée de petits épis ou épillets (17). Les épillets sont disposés le long du rachis en position alterne et opposée. Ils sont sessiles, composés de deux à neuf fleurs hermaphrodites, et à leur base, on retrouve deux bractées coriaces que l'on appelle des glumes. Enfin, les fleurs sont entourées de deux glumelles de structure différente (lemme et paléole) (15).

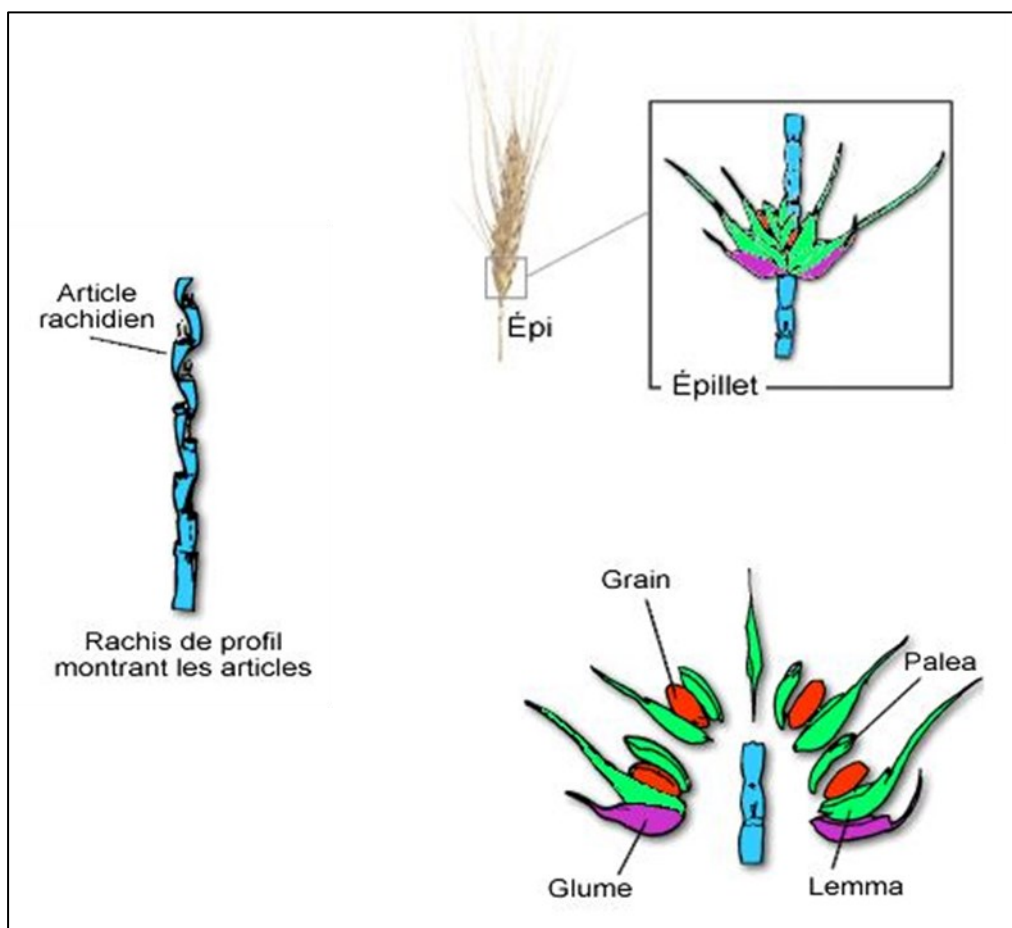


Illustration 4 Schéma de la structure d'un épi de blé (15)

Ainsi, deux principaux caractères génétiques ont retenu l'attention des premiers agriculteurs. Leur sélection s'est d'abord tournée vers les plants présentant un rachis solide. En effet, avec un rachis fragile, on observe un éclatement spontané de l'épi à maturité. Cela permet de faciliter, à l'état sauvage, la dispersion des graines et favoriser ainsi la dissémination (égrenage) (3). La suppression de ce mécanisme

permet d'éviter les pertes importantes et de faciliter la moisson, en ne pratiquant plus seulement le ramassage mais en pouvant récolter les épis entiers (16). Le second critère de sélection s'est porté sur les grains nus. Les grains dits vêtus ont des glumes et glumelles qui adhèrent aux grains, ce qui nécessite un décorticage lorsque l'on veut les préparer ou les consommer. Un grain nu, après battage, peut être facilement séparé de ce que l'on appelle la balle (restes de glumes et glumelles) notamment avec la technique de vannage (séparation avec le vent). À nouveau, la production s'en retrouve facilitée (3,16–18).

1.1.3 Structure et composition du grain de blé

1.1.3.1 Caractéristiques botaniques et histologiques

Tandis que l'épi est l'inflorescence du blé, les grains qu'il renferme en sont les fruits. En botanique, on désigne le fruit du blé comme étant un caryopse, un fruit sec indéhiscent, c'est-à-dire qu'il ne s'ouvre pas naturellement à maturité pour expulser sa graine. Le grain de blé mesure jusqu'à 7 mm de long pour 2 à 4 mm de large et 3 mm d'épaisseur environ ; il pèse environ 20 à 50 grammes. Sa couleur varie du jaune pâle à l'ocre roux selon l'espèce et le cultivar (19).

Ce fruit présente, autour de la graine, un péricarpe, subdivisé en une couche externe et une interne, qui correspond à une première enveloppe protectrice (Illustration 5). En effet, celui-ci permet de limiter les pertes en eau sans en empêcher sa pénétration dans le grain. Après mouture, ce péricarpe forme le son de blé. Ensuite, on retrouve deux enveloppes, qui protègent la graine, appelées testa (spermodermes) et bande hyaline (périsperme) ; elles sont très hydrophobes. Le reste du fruit est composé des éléments les plus conséquents : l'albumen et le germe. Le premier est un tissu de réserves ; il apporte notamment les acides aminés nécessaires à la germination. C'est lui qui, une fois moulu, donne la farine. Il représente à lui seul 80% de la masse du grain. En périphérie de l'albumen se trouve une couche de cellules vivantes, la couche aleurone, qui joue un rôle nourricier et protecteur. Enfin, le germe est le produit de la fécondation et ainsi, l'ébauche de la future plante (19–21).

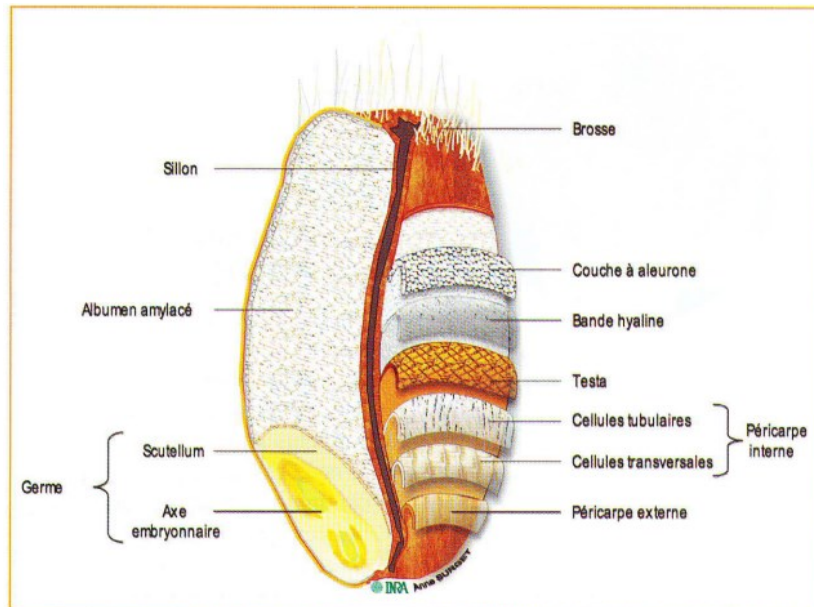


Illustration 5 Schéma de la structure d'un grain de blé en coupe longitudinale (19)

1.1.3.2 Composition et données nutritionnelles du blé

Un grain de blé est composé principalement de glucides, environ 60 à 80 % de sa masse (Illustration 6). On les retrouve essentiellement sous forme d'amidon dans l'albumen et de pentosanes dans ses parois cellulaires. Ces derniers jouent un rôle dans le pouvoir d'hydratation de la farine (22). Les protéines représentent 8 à 15 % du grain et apportent les acides aminés essentiels exceptés la lysine, le tryptophane et la méthionine. On les retrouve dans tous les tissus mais en plus grande proportion dans la couche aleurone et le germe. L'eau représente 10 % de la masse, les lipides 1 à 2 % et les minéraux – ou cendres totales selon les sources – environ 2 % ; ces derniers sont présents surtout dans les enveloppes externes. Enfin, un grain de blé apporte également des vitamines du groupe B, de la vitamine E et de la vitamine K1 (9,20,23).

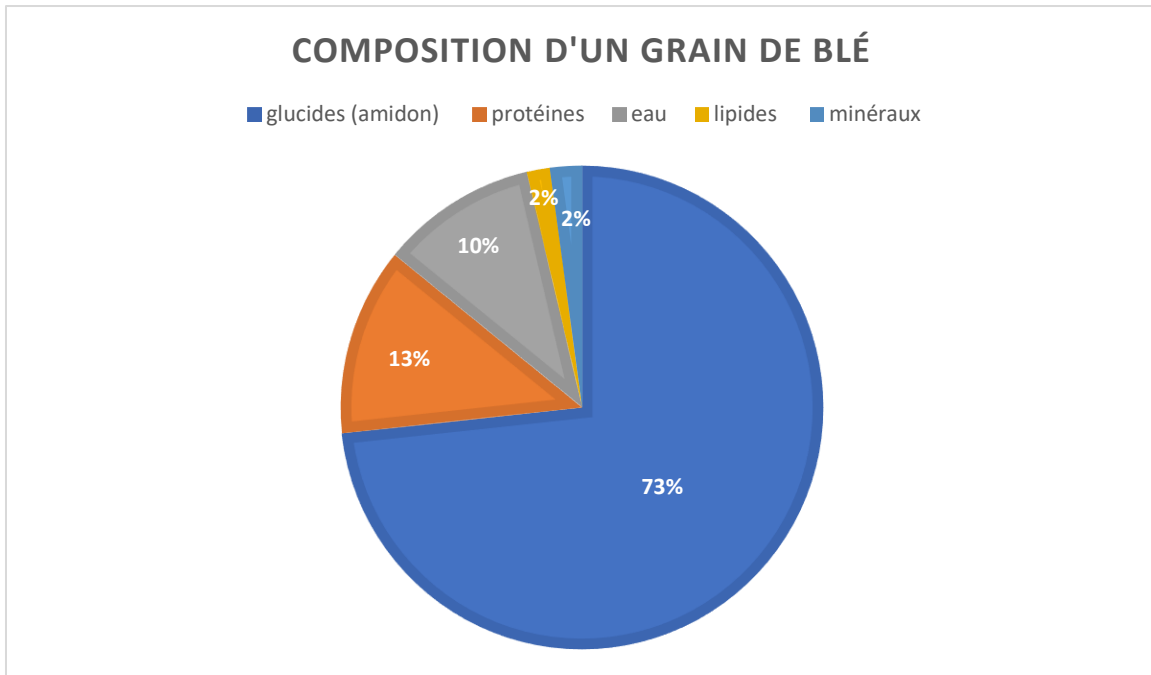


Illustration 6 Graphique présentant la composition d'un grain de blé, d'après (9,20,23)

Pour connaître la composition et les apports nutritionnels des aliments, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a développé un jeu de données intitulé Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual. Cet outil est utile notamment pour les diététiciens et nutritionnistes afin de proposer des menus et des recommandations personnalisés à leurs patients. Il fournit également des ressources aux chercheurs en épidémiologie nutritionnelle, aux concepteurs de logiciels ainsi qu'aux professionnels de l'industrie agro-alimentaire. Enfin, les données de la table et les résultats d'études élaborées par l'ANSES permettent d'orienter les politiques et les objectifs en matière de nutrition en France¹ (24).

Avec la table Ciqual, lorsque l'on cherche les apports nutritionnels du blé, on se heurte au problème de la forme que l'on consomme (23). En effet, il ressort 51 résultats, allant des formes les plus simples (blé dur ou tendre, entier et cru ou germe de blé, par exemple) à des produits transformés notamment ceux adaptés aux

¹ « Lancé en janvier 2001, le Programme national nutrition santé (PNNS) a pour objectif général l'amélioration de l'état de santé de l'ensemble de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs : la nutrition. » Le PNNS4 a été lancé en 2019 et doit s'achever en 2023 ; Ciqual fait notamment partie de l'objectif 22 de ce programme. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/le-programme-national-nutrition-sante/>

Chapitre 1 : Le gluten de blé

végétaliens, en passant par les farines. Le tableau ci-dessous (Tableau II) en regroupe quelques formes, les plus simples, ainsi que leurs apports nutritionnels et leur mode de préparation.

Deux principaux blés sont consommés actuellement : le blé dur et le blé tendre. Le premier est principalement utilisé dans la fabrication de pâtes, nouilles ainsi que boulgour et semoule de couscous. Le second sert à la réalisation de pains et de pâtisseries. On les distingue par l'aspect translucide de leur grain et par la dureté à la mouture ; il faut plus d'énergie pour moudre le blé dur. Les terminologies américaine et britannique distinguent encore en plus deux types de blé au sein du blé tendre : blé tendre (biscuiterie et pâtisserie) et blé tendre vitreux (boulangerie) (25). Il ressort également que le son ainsi que les produits qui en contiennent (farine complète) sont très riches en fibres alimentaires. Ces dernières font référence aux substances issues d'un aliment végétal qui ne peuvent pas être totalement décomposées par les enzymes digestives humaines (cellulose, lignine, pectine, gomme *etc*). Elles ont un grand intérêt pour la santé : prévention de la constipation (hydratation des selles par absorption d'eau), diminution du risque de cancer colorectal, de diabète de type 2 et effet hypolipémiant. De plus, les aliments qui en sont riches sont plus satiétogènes que ceux qui en contiennent peu (26,27).

Tableau II Données nutritionnelles, préparation et utilisations des principales formes consommées du blé (réalisé à partir de (23))

Forme de blé	Définition / Préparation	Données nutritionnelles (pour 100g)						Utilisation
		Energie	Lipides	Glucides	Protéines	Fibres	Sel	
Blé germé, cru		897 kJ (211 kcal)	1,57 g dont AG saturés 0,21 g	41,4 g	8,03 g	1,1 g	0,04 g	Sur des salades En jus
Germe de blé	Uniquement le germe, réduit en poudre ou en flocons	1580 kJ (375 kcal)	9,5 g dont AG saturés 1,83 g	35,1 g dont sucres 10 g	29,2 g	16,3 g	0,018 g	Sur les salades, ajout dans les biscuits, gâteaux, pains <i>etc</i>
Son de blé	Enveloppes séparées du grain lors de la mouture	1160 kJ (279 kcal)	4,35 g dont AG saturés 0,84 g	23,6 g dont sucres 2,46 g	15,2 g	42 g	0,03 g	Ajout dans les biscuits, gâteaux, pains <i>etc</i> ou « céréales » du petit déjeuner Nourriture pour le bétail
Blé dur précuit, grains entiers, cuit, non salé (type Ebly®)	Grains de blé précuits (mode de pré cuisson non communiqué). Cuisson à l'eau.	630 kJ (149 kcal)	0,9 g dont AG saturés 0,23 g	27,4 g	5,94 g	3,8 g	< 0,013 g	Alternative aux pâtes et riz
Semoule de blé dur, cuite, non salée	Grains de blé, sans son, concassés par mouture grossière (intermédiaire entre grain et farine). Cuisson à l'eau.	516 kJ (122 kcal)	0,8 g dont AG saturés 0,25 g	24 g	3,75 g	1,9 g	< 0,013 g	Entre dans la préparation de gâteaux, potages, pâtes et de la « semoule de couscous »
Boullgour, cuit, non salé	Grains de blé dur sans son, concassés, précuits à la vapeur et séché. Cuisson à l'eau.	471 kJ (111 kcal)	0,5 g dont AG saturés 0,11 g	21,7 g	4 g	2,2 g	0,018 g	Plats du Moyen-Orient et turcs (taboulé...), alternative aux pâtes et riz

Chapitre 1 : Le gluten de blé

Frik, cuit, non salé	Cousin du boulgour mais fait avec du grain immature (vert)	321 kJ (76 kcal)	0,48 g	14 g	2,19 g	3,5 g	0,005 g	Idem
Graines de couscous (ou aussi « semoule de couscous »), cuites, non salées	Semoule de blé gonflée dans de l'eau puis égrainée entre les mains et cuite à la vapeur.	667 kJ (157 kcal)	1 g dont AG saturés 0,25 g	31 g dont sucres 1,6 g	5 g	2,3 g	< 0,013 g	Couscous (plat), taboulé, alternative aux pâtes et riz
Pâtes sèches, standard, cuites, non salées	Semoule de blé dur complète ou non et eau (il existe aussi des pâtes aux œufs). On obtient une pâte que l'on passe au laminoir. Puis on donne une forme et on sèche. Cuisson à l'eau	535 kJ (126 kcal)	0,55 g dont AG saturés 0,11 g	25 g dont sucres 0,6 g	4,38 g	1,9 g	< 0,01 g	À l'origine, plats de la cuisine italienne
Pâtes sèches, au blé complet, cuites, non salées		541 kJ (128 kcal)	0,9 g dont AG saturés 0,099 g	23,4 g dont sucres 0,6 g	4,88 g	3,3 g	< 0,01 g	
Nouilles asiatiques, au blé, cuites, non salées	Farine de blé et eau. Idem que pour les pâtes sèches.	690 kJ (165 kcal)	6,9 g dont AG saturés 3,16 g	21,4 g	3,75 g	1 g	0,23 g	Plats de la cuisine asiatique
Farine de blé tendre ou froment T45 = farine blanche	Poudre obtenue après mouture de l'albumen de blé tendre	1510 kJ (356 kcal)	0,82 g dont AG saturés 0,13 g	75,9 g dont sucres 0,41 g	9,94 g	2,5 g	0,098 g	Pâtisseries
Farine de blé tendre ou froment T110 = farine complète	Poudre obtenue après mouture du grain de blé tendre ; on conserve une grande partie du son.	1450 kJ (343 kcal)	1,5 g dont AG saturés 0,27 g	68,6 g dont sucres 1,6 g	10,3 g	6,8 g	< 0,13 g	Pains complets ou spéciaux

1.2 Le gluten

1.2.1 Les principales protéines du blé

Une protéine est une macromolécule biologique formée par un assemblage de chaînes d'acides aminés (appelées peptides ou polypeptides selon le nombre de résidus d'acides aminés) liés entre eux par des liaisons peptidiques. Un acide aminé présente un groupement carboxyle, un groupement amine et une chaîne latérale spécifique généralement notée R (Illustration 7). Il en existe 20 utilisés par les êtres vivants pour la synthèse de protéines (28).

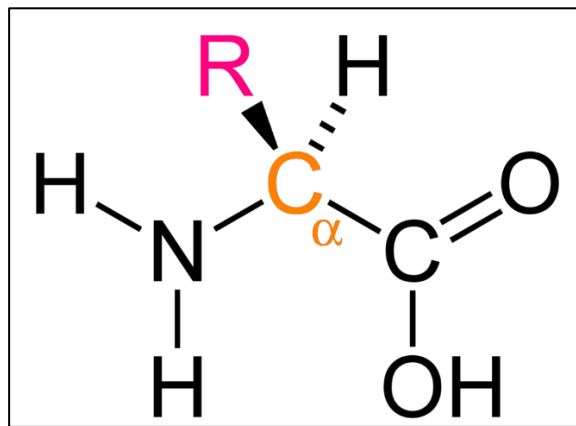


Illustration 7 Structure schématisée d'un acide aminé (29)

Un biochimiste américain, Thomas Burr Osborne (1859-1929), connu pour ses travaux d'isolement et de caractérisation des protéines végétales, établit en 1907 une classification des protéines du blé (29). Ces dernières sont regroupées en quatre grandes fractions protéiques, selon leur solubilité dans le solvant d'extraction (30).

Ainsi, on retrouve :

- les globulines, protéines solubles dans les solutions salines
- les prolamines (gliadines pour Osborne), solubles dans les solutions hydroalcooliques à 70-80%
- les glutélines (gluténines chez le blé), solubles dans les solutions acides et alcalines, sauf celles de hauts poids moléculaires qui sont insolubles
- les albumines, solubles dans l'eau.

Chapitre 1 : Le gluten de blé

La plupart des méthodes utilisées aujourd'hui pour séparer les protéines du blé (à partir de farine, de gluten *etc.*) découle du procédé d'extraction séquentielle mis au point par Osborne. Elles reposent sur la mise en solution des protéines dans différents solvants suivie de centrifugations successives (28). Aujourd'hui, on s'accorde pour nommer « prolamines » les gliadines et les gluténines du fait de leur riche teneur en proline et glutamine (31,32).

On peut également s'intéresser à l'intérêt de ces protéines pour la plante afin de les classer.

Les albumines sont des protéines métaboliques tandis que les prolamines sont des protéines de réserve ; les globulines sont classées dans l'une ou l'autre catégorie selon les sources, mais la plupart les présente comme des protéines du métabolisme (33–35). Albumines et globulines représentent environ 20% des protéines totales du blé avec 15% d'albumines et 5% de globulines.

Les globulines sont des oligomères, c'est-à-dire des molécules constituées d'un assemblage répétitif et souvent symétrique de plusieurs chaînes polypeptidiques (36). Elles sont donc compactes et de poids moléculaire assez élevé. Elles font partie de la classe des protéines globulaires (en opposition aux protéines fibreuses et aux protéines membranaires). Elles sont classées en deux principales familles structurales selon leur coefficient de sédimentation exprimé en Svedberg (S) : les protéines de type 11-12S qui sont hexamériques et les protéines 7S, trimériques (34).

La famille des albumines, quant à elle, est très hétérogène avec des fonctions biologiques très diverses. Elles font également partie du groupe des protéines globulaires. Les albumines peuvent avoir un rôle métabolique (enzymes, protéines de stress, transporteurs...) ou bien un rôle de défense (propriétés antimicrobiennes, antifongiques, inhibiteurs d'enzymes,...) (35).

Enfin, les prolamines (gluténines et gliadines), représentent 80% des protéines totales (dont 30% de gliadines et 50% de gluténines) ; il s'agit de protéines de réserves. Le blé dur et le blé tendre contiennent des proportions environ égales de gluténines et gliadines. Le blé dur n'a pas de génome D ; il ne contient ainsi pas certaines gliadines et certaines sous-unités de gluténines.

1.2.2 Les prolamines, ensemble protéique formant le gluten

1.2.2.1 Les gliadines

Présentes dans le blé, les gliadines sont des protéines monomériques, c'est-à-dire de petites protéines capables de se lier à d'autres (que l'on appellera sous-unités une fois liées) afin d'en former des plus grandes. Ces dernières, protéines multimériques, peuvent, selon le nombre de monomères qui les constituent, être appelées oligomères (en général constitués de moins d'une dizaine de monomères) ou polymères (37). Les gliadines sont une famille de protéines d'une masse moléculaire allant de 30 kDa à 80 kDa et avec des séquences d'acides aminés similaires. On retrouve des équivalents de cette famille chez les deux principales autres espèces de *Triticeae*, à savoir, les sécalines dans le seigle et les hordéines dans l'orge (2,38).

On classe les gliadines en quatre groupes selon leur mobilité électrophorétique à bas pH (des plus rapides au plus lentes) : les α -gliadines, les β -gliadines, les γ -gliadines et les ω -gliadines (39). Les α et β -gliadines ont des séquences similaires, c'est pourquoi, on les mêle dans le même groupe des α/β -gliadines qui représente 44 à 60% de celles-ci (30 à 46% pour les ω et 6 à 20% pour les γ) (28,40). Les ω -gliadines sont les plus lourdes et volumineuses avec une masse moléculaire entre 60 et 80 kDa tandis que les autres ont une masse entre 30 et 40 kDa. Les α/β -gliadines possèdent 6 résidus cystéine tandis que les γ -gliadines en ont 8 (Illustration 8).

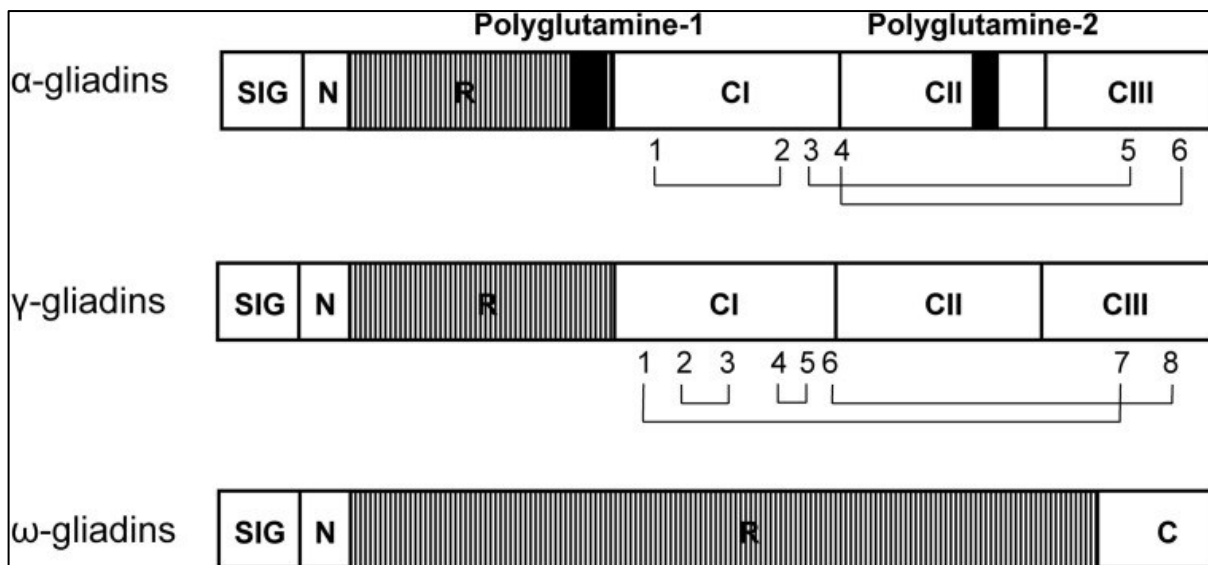


Illustration 8 Représentation schématique des gliadines (SIG : peptide signal, N : extrémité N-terminale, R : domaine répétitif, C : extrémité C-terminale ; les chiffres arabes indiquent les résidus cystéine et les lignes, les pont disulfures) (39)

Le tableau ci-dessous résume la structure primaire (nombre de résidus d'acides aminés et leur enchaînement) des gliadines (41) :

Tableau III Tableau présentant la structure primaire des gliadines (41)

	Peptide signal	Extrémité N-terminale	Domaine répétitif	Extrémité C-terminale
α/β-gliadines	20 acides aminés	5 résidus	110-130 résidus	140-160 résidus
γ-gliadines	19 acides aminés	12 résidus	80-160 résidus	140-150 résidus
ω-gliadines	19 acides aminés	11 résidus	238 résidus	12 résidus

Les liaisons intramoléculaires au sein des α/β et γ-gliadines se font au moyen de ponts disulfures entre les différentes cystéines tandis que les ω-gliadines ne présentent pas de liaisons covalentes et sont des protéines hydrophobes. Concernant la structure secondaire des gliadines, les hélices α (structure compacte) sont très nombreuses dans les domaines répétitifs et les domaines non répétitifs présentent une

majorité de coudes β (structure en spirale). Les α/β et γ -gliadines contiennent 30-35% d'hélices α et 10-20% de coudes β . Les ω -gliadines présentent principalement des tours β (33).

1.2.2.2 Les gluténines

Ces protéines sont des polymères qui mesurent 500 à 10 000 kDa. Elles sont le résultat de la polymérisation de sous-unités polypeptidiques que l'on peut distinguer par SDS-page après réduction des ponts disulfures. Il s'agit des gluténines de faible poids moléculaire (SG-FPM) et celles de haut poids moléculaire (SG-HPM).

Les premières, qui sont majoritaires, sont divisées en 3 groupes, B, C ($C\alpha$ et $C\gamma$) et D selon leurs poids moléculaires. Elles présentent un domaine N-terminal constitué de séquence répétitive et leur domaine C-terminal contient 8 résidus cystéine dont 6 servent à la réalisation de ponts disulfures intracaténares (les 2 autres permettent les liaisons disulfures intercaténares), tout comme les gliadines (Illustration 9), et partagent ainsi des structures très similaires avec celles-ci.

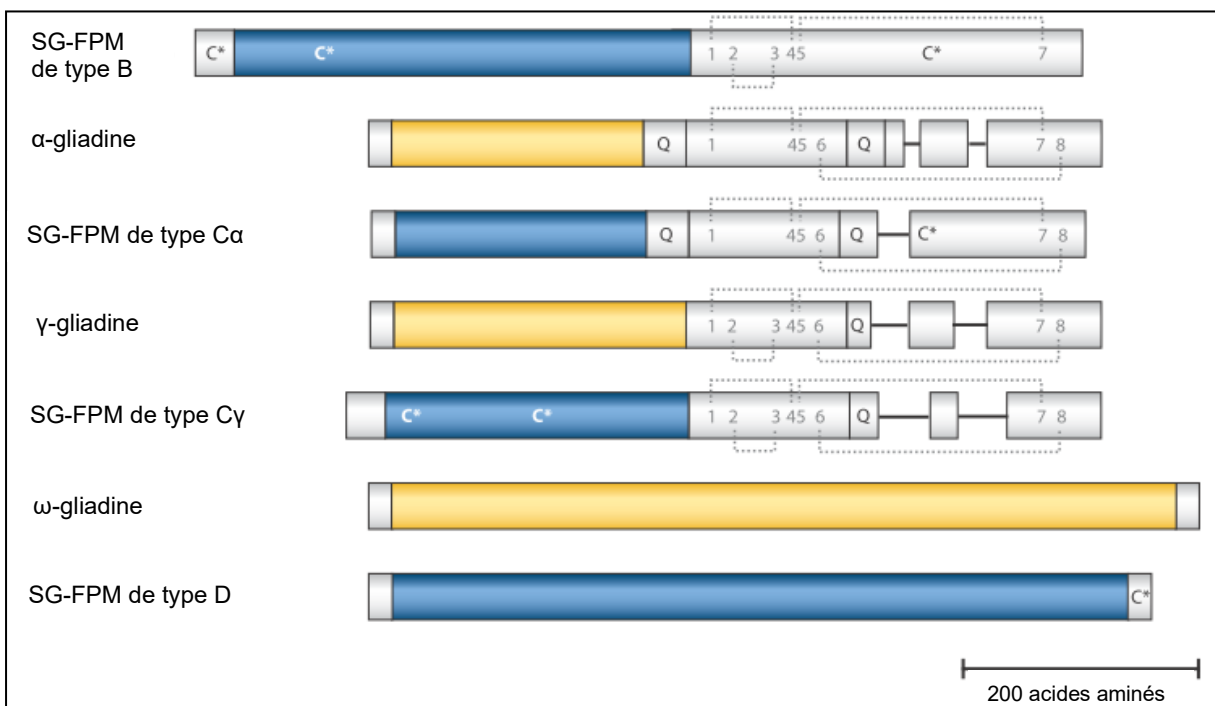


Illustration 9 Schéma comparant les structures des gliadines et des gluténines de faible poids moléculaire (42)

Chapitre 1 : Le gluten de blé

Les SG-HPM sont présentes en faible proportion mais sont des protéines complexes ; il en existe deux types, les SG-HPM de type x et de type y. Au niveau de leur partie N-terminale la séquence d'acides aminés est composée de 80 à 100 résidus et contient 3 à 5 résidus cystéine (Illustration 10). Le domaine répétitif central contient 400 à 700 résidus et la partie non répétitive en extrémité C-terminale est composée de 42 résidus dont 1 cystéine (28,42).



Illustration 10 Schéma représentant les structures des gluténines de haut poids moléculaire (43)

1.2.2.3 Interactions entre gliadines et gluténines

Il existe différents types de liaisons chimiques. Ces dernières peuvent être divisées en liaisons fortes et liaisons faibles en fonction de la « force » de la liaison.

Parmi les liaisons fortes, nécessitant une énergie de dissociation (pour les briser) de quelques centaines de kilojoules par mole, on retrouve :

- la liaison covalente qui se forme entre atomes d'électronégativités voisines, avec mise en commun d'électrons de la couche électronique la plus extrême
- la liaison ionique où des ions s'attirent mutuellement en raison de leur différence de charge (comme dans le cas de NaCl)
- la liaison métallique qui se forme entre atomes possédant un faible nombre d'électrons sur la couche extrême (cas des métaux).

En pratique, de nombreuses liaisons sont des intermédiaires de ces trois types dits extrêmes ou limites. En outre, le modèle le plus répandu mêle la liaison covalente et la liaison ionique ; on l'appelle liaison covalente polaire ou hétéropolaire. (43,44)

Les liaisons faibles, quant à elles, nécessitent des énergies de dissociation inférieures à 50 kJ/mol. On retrouve notamment la liaison hydrogène : un atome d'hydrogène lié de façon covalente à un atome électronégatif peut établir un second lien avec un autre atome électronégatif comme le fluor, l'oxygène ou l'azote par exemple. Cette liaison hydrogène symbolisée par un trait discontinu peut être intra ou inter moléculaire et est dirigée dans l'espace. Enfin, il existe les liaisons ou interactions de Van der Waals, de type électrostatique, qui résultent soit de l'attraction entre :

- dipôles permanents de molécules polaires (force de Keesom),
- un dipôle permanent d'une molécule polaire et un dipôle induit dans une molécule apolaire (force de Debye),
- molécules apolaires (force de London). Lorsque ces molécules ont très peu d'affinité pour l'eau, elles vont avoir tendance à s'attirer pour présenter la plus faible surface de contact avec l'eau, et former ce que l'on nomme plus précisément des liaisons hydrophobes (45).

En ce qui concerne les gluténines du blé, plusieurs modèles d'association entre les sous-unités gluténine ont été proposés pour expliquer la formation de polymères. À ce jour, aucune ne fait vraiment l'unanimité mais de nombreux auteurs s'accordent à dire que les gluténines formeraient un long réseau continu flexible stabilisé par des liaisons covalentes de type ponts disulfures notamment (grâce aux résidus cystéine), permettant d'établir des ponts entre les différentes sous-unités. Le nombre et la position des résidus cystéine joueraient un rôle déterminant dans la structure et la taille finale des polymères de gluténine. D'après le modèle proposé par Shewry en 2001 (Illustration 11), les gliadines seraient liées aux gluténines par des liaisons faibles de type hydrogène ou hydrophobes (46,47). Ce sont ces interactions entre ces deux types de protéines qui permettraient de créer un réseau viscoélastique que l'on appelle « gluten ».

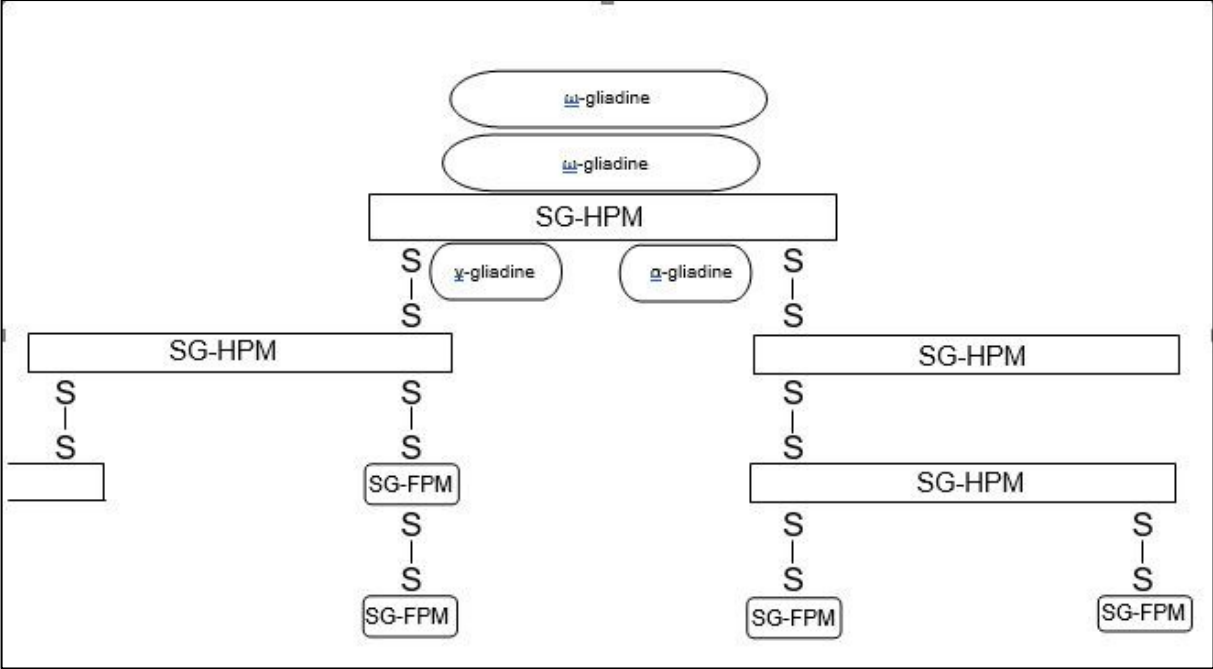


Illustration 11 Schéma représentant les interactions entre gliadines et gluténines, d'après le modèle de Shewry (2001)

1.2.3 Protéines du blé : synthèse

Le schéma ci-dessous (Illustration 12) permet de synthétiser et de classer les différentes protéines du blé selon leur fonction, leur solubilité et pour les protéines de réserves, selon leur taille et leur richesse en soufre.

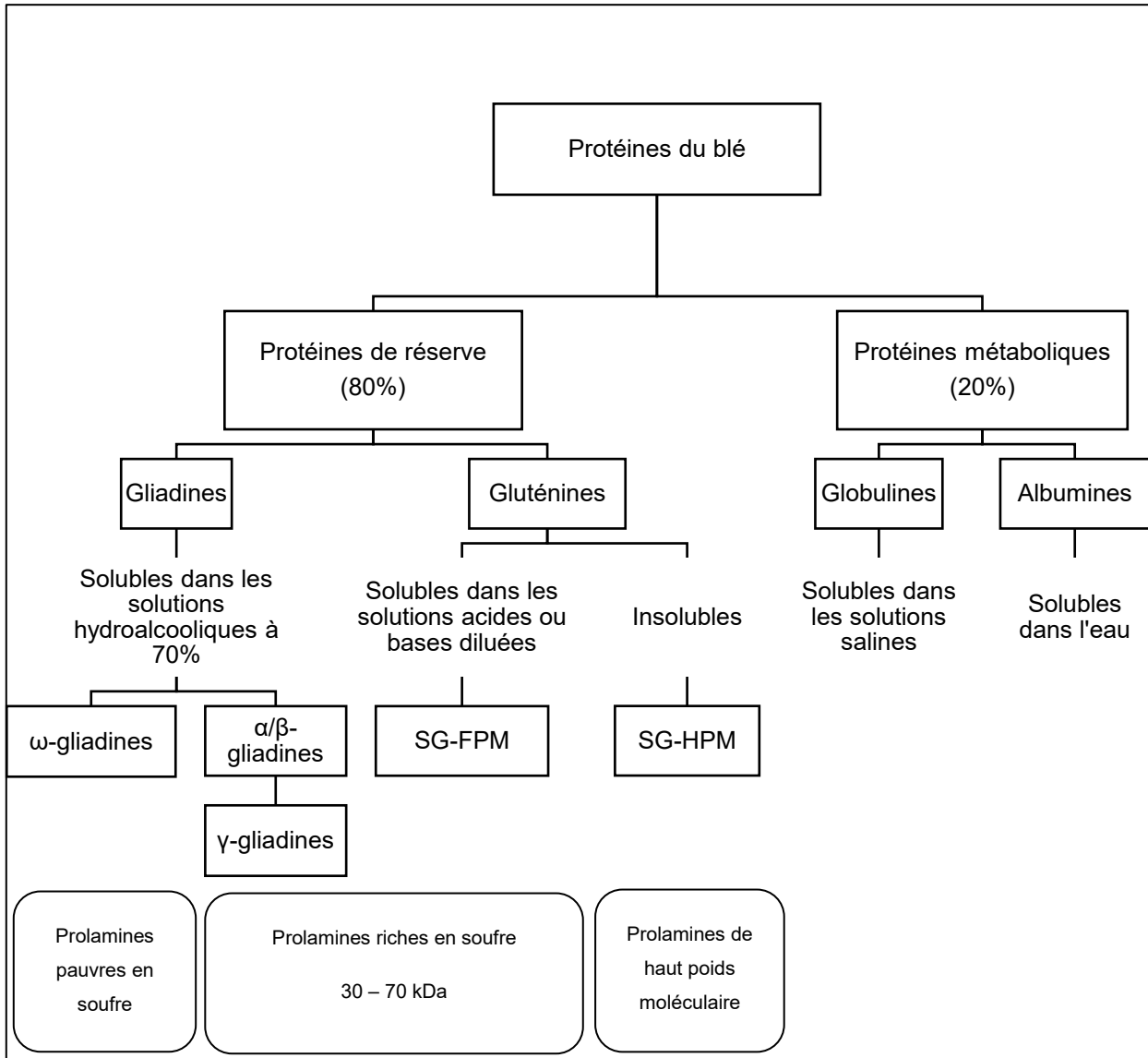


Illustration 12 Schéma synthétisant les différentes protéines de blé et leurs caractéristiques d'après la classification d'Osborne (1907) et celle de Shewry et al (1986)

1.2.4 Le gluten

Le gluten est, comme vu précédemment, un réseau viscoélastique formé par les gliadines et les gluténines qui interagissent entre elles. Le terme *gluten* vient du même mot latin qui signifie « glue, colle » (48). Par métonymie, on désigne souvent par « gluten » les protéines qui le composent. Cette substance suscite l'intérêt depuis des siècles et de nombreux travaux au cours de l'Histoire ont tenté de la décrire et de l'analyser. C'est le médecin et naturaliste italien Jacopo Bartolomeo Beccari qui l'aurait découvert et isolé en premier en 1728 (49). Puis, quelques décennies plus tard, un physicien strasbourgeois du nom de Johannes Kesselmeyer met au point en 1759 un procédé d'extraction du gluten par lixiviation (50). Cette dernière est le « traitement d'une substance, d'un mélange par un liquide pour en extraire les constituants solubles » : on prépare une pâte avec de la farine de blé et la moitié de son poids en eau et on la triture sous un filet d'eau. L'amidon et les protéines hydrosolubles se dissolvent et sont évacués. La masse cohésive restante comprend environ 80% de protéines (le reste de l'amidon et des lipides est piégé dans la matrice protéique) et correspond ainsi au gluten (Illustration 13 et Illustration 14).

De nos jours, le procédé s'est industrialisé ; le gluten est toujours isolé par voie humide mais il est ensuite essoré par centrifugation et séché à 70°C afin de le conserver sec. On appelle cette espèce de farine de gluten « gluten vital » qui retrouve ses propriétés viscoélastiques une fois réhydratée.

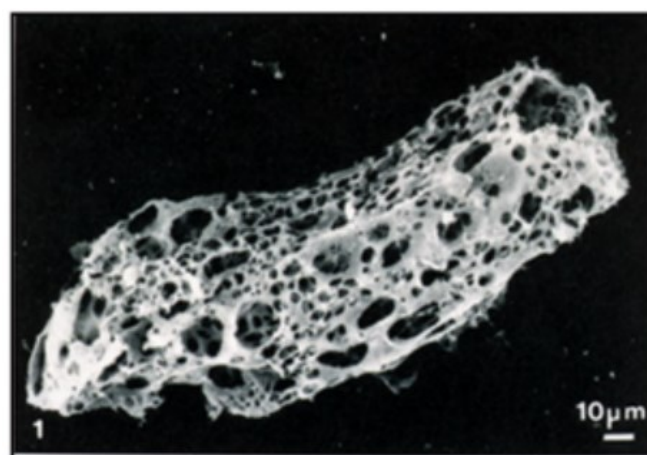


Illustration 13 Digestion de l'amidon par des amylases laissant apparaître le réseau de gluten (31)



Illustration 14 Réseau de gluten étiré (31)

Le réseau de gluten n'est ainsi pas présent dans la farine avant un ajout d'eau. Dans le cas du pain, il va se former au moment du pétrissage, première étape de la panification (« ensemble des opérations consistant à transformer la farine en pain », définition dictionnaire CNRTL). Le pétrissage précède les étapes de fermentation et de cuisson (51). Il est lui-même divisé en deux étapes :

- Le frasage : d'une durée de 5 minutes, il consiste en un mélange lent des ingrédients dans certaines proportions et selon la réglementation (farine(s), eau, levure, sel) dans le pétrin. La farine va s'hydrater et commencer à former un réseau viscoélastique mais dont la déformation est limitée par les ponts disulfures.
- Une deuxième phase qui consiste à malaxer cette pâte à vitesse rapide. Cela permet d'introduire de l'air, de réarranger les molécules de gluténines et gliadines. Le réseau de gluten est obtenu par cassure mécanique des ponts disulfures et leur réarrangement tridimensionnel, et il est stabilisé par des interactions hydrophiles et hydrophobes entre acides aminés.

Pour apprécier les propriétés viscoélastiques du gluten, on utilise un alvéographe. Cet appareil permet de mesurer la déformation d'une pâte soumise à une pression d'air croissante jusqu'à éclatement de la bulle de pâte et permet de tracer un alvéogramme (Illustration 15).

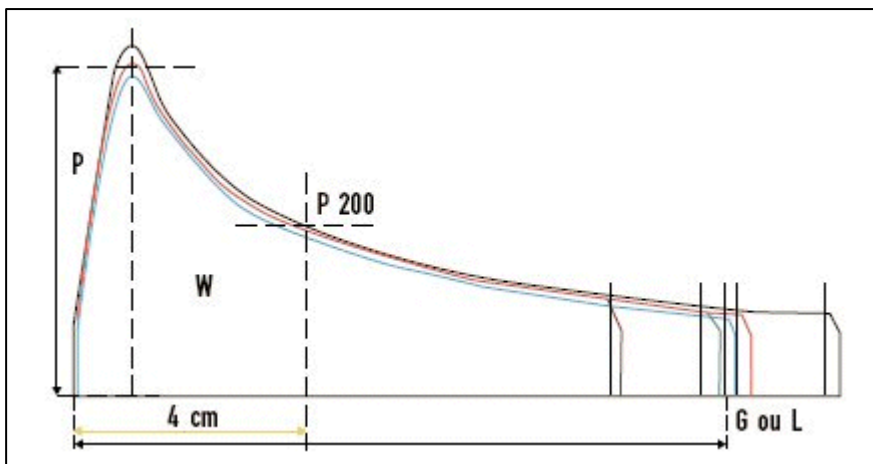


Illustration 15 Alvéogramme (P : ténacité, pression maximale enregistrée dans la bulle de pâte ; G ou L : extensibilité, gonflement maximal avant éclatement de la bulle de pâte ; W : force boulangère de la farine (aire sous la courbe)) (51)

Cela donne une idée quant à la ténacité, l'élasticité et l'extensibilité de la pâte et permet de calculer la « force boulangère » (W) des farines, qui est en réalité une énergie (Tableau IV). Cette dernière est comprise entre 180 et 220 joules pour la panification en France, tandis qu'en Amérique du Nord, on utilise souvent des farines de forces supérieures à 300 joules ; cela rend très difficile le façonnage de baguettes de pain car on obtient une résistance importante à l'étirement due à la trop forte élasticité de la pâte (52). Ce sont les interactions entre gliadines et gluténines qui permettent de conférer au gluten ses propriétés rhéologiques intéressantes.

Tableau IV présentant les paramètres viscoélastiques des farines et leur intérêt pour la panification (le : indice d'élasticité, rapport P200/P x100, pression à 40 mm d'extension) (52)

Force boulangère W (joules)	Indice élasticité le	Ténacité P (mmH ₂ O)	Extensibilité L (mm)	Valeur boulangère
< 150	< 35	< 40	< 20	Insuffisante
150-180	35-45	40-60	20-22	Moyenne
180-220	45-55	60-80	22-24	Bonne
> 220	> 55	> 80	> 24	Elevée

Il est désormais admis que les gluténines sont responsables de l'élasticité, de la ténacité et de la cohésion du gluten. Leur nombre, leur grande taille moléculaire, leur enchevêtrement ainsi que leur structure secondaire stabilisent le réseau. La formation de davantage de boucles dans les hélices bêta au moyen de liaisons hydrogènes, en hydratant la pâte, permettrait d'expliquer cette élasticité. En outre, il pourrait y avoir des réarrangements de ponts disulfures entre les chaînes de sous-unités de gluténines de haut poids moléculaire au moment de l'étirement, et une perte de rigidité dans la direction de celui-ci. Les gliadines, quant à elles, sont responsables de la viscosité du gluten. Ces propriétés viscoélastiques particulières du gluten lui confèrent l'avantage de pouvoir piéger le dioxyde de carbone lors de la levée et de la fermentation de la pâte. Au cours de la cuisson du pain, avec la chaleur, l'amidon piégé dans la matrice protéique gélatine ; le gluten devient plus rigide par oxydation des groupes soufrés et cela conduit les cellules de gaz à éclater. C'est ainsi que le gluten contribue à donner sa structure à la mie de pain (53).

En outre, l'industrie agro-alimentaire peut utiliser des procédés chimiques ou enzymatiques pour jouer sur les propriétés du gluten, en utilisant par exemple des protéases, afin de les adapter aux différents procédés de fabrication des produits transformés ; c'est le cas des biscuits pour lesquels la pâte se doit d'être moins élastique mais plus extensible, on hydrolyse alors les gluténines. Le gluten, en plus d'être ajouté dans les pains, brioches, pâtisserie (pour augmenter la force boulangère des farines) ou dans les pâtes alimentaires (pour augmenter le taux d'hydratation), peut également être retrouvé dans les viandes, les produits de la mer reconstitués ou les substituts végétariens. Il peut aussi servir de liant, d'épaississant, d'émulsifiant et d'agent gélifiant dans les glaces, bonbons, beurres, marinades, sauces et assaisonnements ; la confiserie l'utilise dans un but de remplissage (32).

1.2.5 Toxicité du gluten

Pour certains individus, le gluten peut présenter une toxicité et déclencher des troubles et des réactions allergiques ou auto-immunes.

En effet, il a été démontré que les gliadines contiennent des séquences peptidiques appelées épitopes immunodominants. Ces derniers sont très résistants à la digestion protéolytique par les enzymes de l'estomac, du pancréas et de l'intestin. En effet, à cause de leur haute teneur en proline et en glutamine, de nombreuses

Chapitre 1 : Le gluten de blé

protéases n'arrivent pas à les dégrader et les cliver (32). L'ingestion d' α 2-gliadine est susceptible d'entraîner une accumulation dans l'intestin de peptides capables de stimuler les lymphocytes T intestinaux (54) ; il existerait une cinquantaine d'épitopes. Celui considéré comme le plus immunodominant est le peptide 33-mer (en jaune sur la figure ci-dessous, Illustration 16) (55). La réponse des lymphocytes T aux gliadines semble favorisée par l'action des transglutaminases tissulaires intestinales. Nous évoquerons tous ces mécanismes plus en détails dans la partie traitant de la maladie cœliaque.

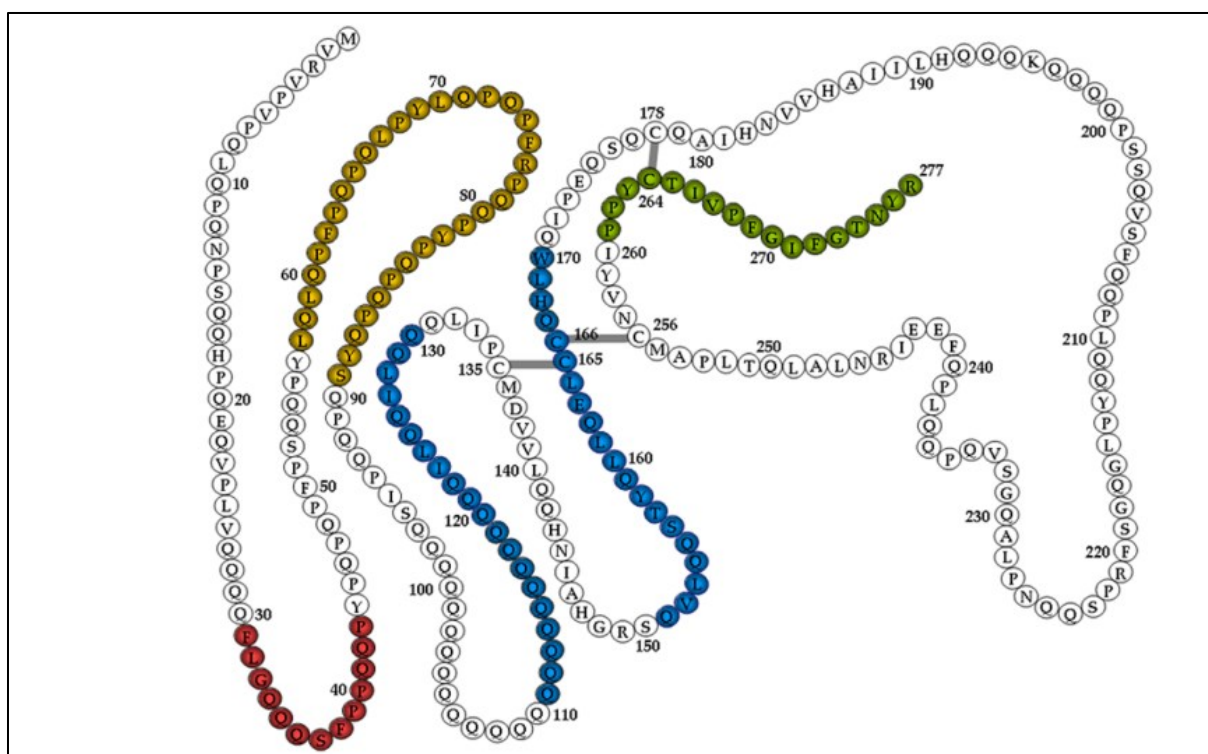


Illustration 16 Les motifs de la α -gliadine avec en jaune le peptide 33-mer (55)

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

Les désordres/troubles liés au gluten (*GRD* en anglais, pour *Gluten-Related Disorders*) regroupent cinq atteintes majeures à savoir la maladie cœliaque, l'allergie au blé, l'ataxie au gluten, la dermatite herpétiforme et la sensibilité au gluten non cœliaque (Illustration 17). Actuellement, la prévalence de ces désordres liés au gluten est de l'ordre de 5% dans la population générale (56). Nous nous intéresserons plus particulièrement aux atteintes donnant lieu à des manifestations digestives.

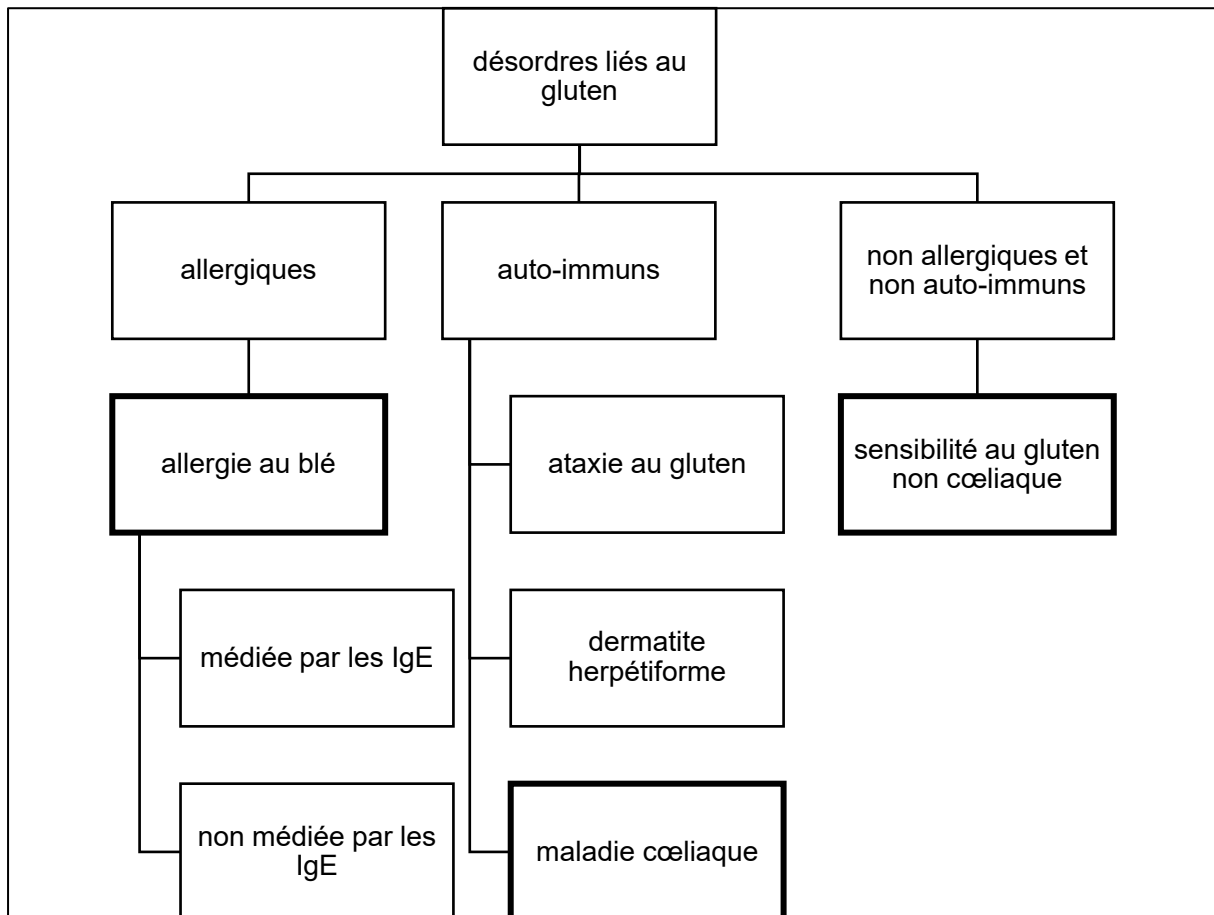


Illustration 17 Les principaux désordres liés au gluten, avec encadrés en gras, les désordres d'ordre digestif (adapté de (56,69,92))

Il faut noter que l'on parle d'allergie au blé et non d'allergie au gluten. En effet, malgré le fait que l'allergie au blé soit comprise dans la classification des désordres liés au gluten, les effets néfastes incluent toutes les protéines de blé au sens large (dont celles formant le gluten) ; le régime d'élimination consiste en l'élimination du blé, et pas seulement du gluten. En outre, les allergies induites par les protéines

d'autres céréales contenant du gluten sont moins courantes et ne figurent donc pas dans cette classification (57).

2.1 L'allergie alimentaire au blé

2.1.1 Rappels d'immunologie : notion d'hypersensibilité et d'allergie alimentaire

2.1.1.1 Classification de Gell et Coombs

On appelle allergie (ou hypersensibilité allergique) une réaction inappropriée ou excessive du système immunitaire face à un antigène, indépendamment du mécanisme. Il existe quatre types de réactions d'hypersensibilité selon Gell et Coombs (Illustration 18) (58) :

- Type I : réaction immédiate, médiée par les IgE fixées aux mastocytes tissulaires et aux polynucléaires basophiles sanguins. Lorsque l'antigène (Ag) se lie à ces IgE, cela conduit à la libération de médiateurs préformés (histamine, protéases...) et la synthèse d'autres médiateurs (prostaglandines, leucotriènes...). Cela entraîne une vasodilatation, une sécrétion de mucus, une contraction des muscles lisses, une augmentation de la perméabilité capillaire et donc une infiltration cellulaire (éosinophiles, lymphocytes T type helper 2, cellules de l'inflammation). Ce mécanisme est à l'origine d'anaphylaxie ou de manifestations atopiques – l'atopie étant une prédisposition génétique à développer des allergies médiées par les IgE – comme l'urticaire, l'eczéma atopique, les troubles pulmonaires allergiques (asthme notamment), la rhinite allergique ou les réactions allergiques aux piqûres d'insectes.
- Type II : reconnaissance d'un antigène à la surface de cellules ou de composants tissulaire de l'organisme par des anticorps (Ac). Ce complexe Ag-Ac va soit activer les cellules responsables de cytotoxicité à médiation cellulaire Ac-dépendante, soit activer le système du complément. Il en résulte des lésions cellulaires et tissulaires. On peut citer comme exemples, les rejets hyperaigus de

greffons, la thyroïdite d'Hashimoto ou certaines anémies hémolytiques.

- Type III : réaction semi-retardée, entraînant une inflammation et une activation du système du complément, par l'accumulation et le dépôt de complexes Ac-Ag immuns circulants ne pouvant pas être détruits par les macrophages. Les pathologies associées à ce type III sont notamment des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé ou bien la polyarthrite rhumatoïde.
- Type IV : réaction retardée dépendante des lymphocytes T. Ces derniers, après avoir été sensibilisés après un contact avec un antigène spécifique, sont activés par une exposition continue ou une réexposition à cet antigène et vont permettre le recrutement de macrophages.

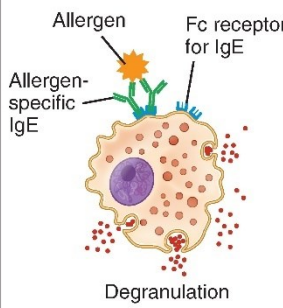
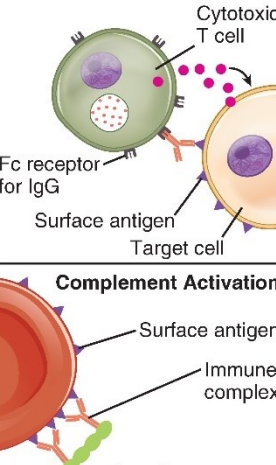
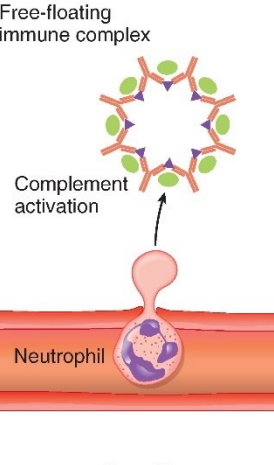
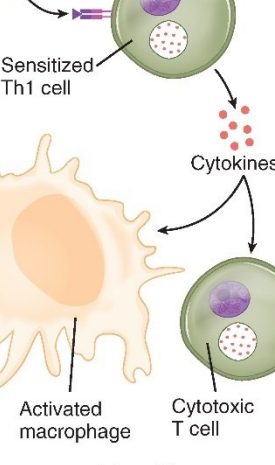
 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>IgE is bound to mast cells via its Fc portion. When an allergen binds to these antibodies, crosslinking of IgE induces degranulation.</p>	<p>Cells are destroyed by bound antibody, either by activation of complement or by a cytotoxic T cell with an Fc receptor for the antibody (ADCC)</p>	<p>Antigen-antibody complexes are deposited in tissues, causing activation of complement, which attracts neutrophils to the site</p>	<p>Th1 cells secrete cytokines, which activate macrophages and cytotoxic T cells and can cause macrophage accumulation at the site</p>
<p>Causes localized and systemic anaphylaxis, seasonal allergies including hay fever, food allergies such as those to shellfish and peanuts, hives, and eczema</p>	<p>Red blood cells destroyed by complement and antibody during a transfusion of mismatched blood type or during erythroblastosis fetalis</p>	<p>Most common forms of immune complex disease are seen in glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Most common forms are contact dermatitis, tuberculin reaction, autoimmune diseases such as diabetes mellitus type I, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis</p>

Illustration 18 Schéma illustrant la classification des hypersensibilités de Gell et Coombs (60)

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

La notion d'allergie au blé regroupe un grand nombre d'affections utilisant des voies d'entrée de l'allergène et des mécanismes différents. Ces différents mécanismes allergiques peuvent engendrer des manifestations respiratoires, cutanées et/ou digestives. Ainsi, on classe les troubles allergiques liés au blé en trois groupes : allergies respiratoires, alimentaires et de contact (Illustration 19). Nous traiterons uniquement de l'allergie alimentaire au blé, du fait de ses manifestations digestives ; les allergies purement respiratoires au blé due à l'inhalation de celui-ci, comme l'asthme ou la rhinite du boulanger – classées comme maladies professionnelles – ne seront pas abordées. L'allergie alimentaire au blé, comme nous allons le détailler par la suite, peut être subdivisée en allergie alimentaire médiée par les IgE et non médiée par les IgE. En outre, la classification des allergies au blé inclut la maladie cœliaque, au mécanisme très complexe. Cependant, elle est plus précisément classée comme maladie auto-immune et dans la plupart des pays, elle est prise en charge par des protocoles gastro-entérologiques plutôt qu'allergologiques (57).

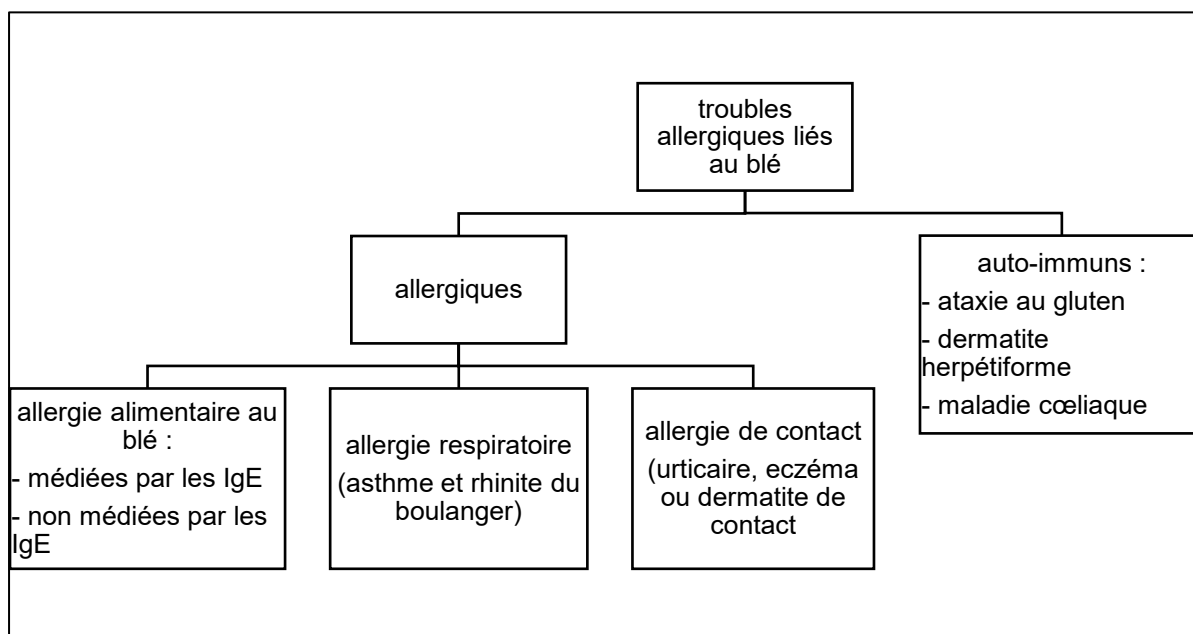


Illustration 19 Classification des troubles allergiques liés au blé (56)

2.1.1.2 L'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire est une réponse immunitaire exagérée à un composant alimentaire, le plus souvent une protéine d'un aliment ingéré (59). Une liste des 14 principaux allergènes alimentaires, comprenant également quelques additifs, est disponible sur le site de la DGCCRF² (60). Ceux-ci doivent figurer sur les étiquetages des denrées alimentaires qui en contiennent.

La prévalence des allergies alimentaires est difficile à estimer notamment parce qu'elles sont encore mal cernées. Certaines données actuelles suggèrent qu'un adulte sur quatre serait allergique dans les pays occidentaux alors que les allergies alimentaires, effectivement diagnostiquées, toucheraient 8% des enfants et seulement moins de 4% des adultes occidentaux (61). Il en ressort que les patients adultes s'autodiagnostiquent et s'autoproclament allergiques à un aliment sans consulter de spécialiste et sans effectuer de tests allergologiques. Ils mettent en place un régime d'éviction sans suivi et sans être sûr que c'est nécessaire ou même utile.

Les allergènes alimentaires ou trophallergènes (allergènes ingérés) les plus communs chez les nourrissons et les jeunes enfants sont le lait, le soja, les œufs, les arachides et le blé, et chez les enfants plus âgés et les adultes, il s'agit du gluten, de certains fruits et des fruits à coques ainsi que des fruits et produits de la mer (59,62). Il existe aussi ce que l'on appelle des réactions croisées entre trophallergènes ou bien entre des allergènes alimentaires et non alimentaires ; les anticorps se lient à des antigènes qui sont très proches au niveau structural (Illustration 20). Ainsi, un patient peut être à la fois allergique au pollen de bouleau et à la pomme (protéines PR10) ou bien quelqu'un d'allergique au latex a de grandes chances de l'être également aux fruits exotiques (63).

² La Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes ou DGCCRF est une administration relevant du ministère de l'Économie qui a pour principales missions la régulation concurrentielle des marchés, la protection économique et la sécurité des consommateurs.

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

FAMILLES AVEC RÉACTIONS CROISÉES RARES OU INEXISTANTES	FRUITS EXOTIQUES : RÉACTIONS CROISÉES FRÉQUENTES	FAMILLES AVEC RÉACTIONS CROISÉES FRÉQUENTES
<p>CRUCIFÈRES CHOU Chou-fleur Chou de Bruxelles Cresson Radis, Raifort Navet, Brocoli Colza, Moutarde Rutabaga</p> <p>Isocyanates ?</p>	<p>FRUITS EXOTIQUES</p> <p>ACTINIDIACÉES Kiwi ♣</p> <p>LAURACÉES Avocat</p> <p>MUSACÉES Banane ♥</p> <p>ANACARDIACÉES Mangue</p> <p>CARICACÉES Papaye</p> <p>MORACÉES Figue ◆</p> <p>BROMÉLIACÉES Ananas</p> <p>PASSIFLORACÉES Fruit de la passion</p> <p>Latex TOUS Bouleau, Graminées ♣ Ambroisie ♥ Ficus ◆</p>	<p>ROSACÉES POMME Poire, Abricot Pêche, Prune, Amande Brugnon, Coing Cerise, Fraise Framboise, Mûre</p> <p>JUGLANDACÉES Noix CORYLACÉES Noisette</p> <p>Bouleau, Noisetier Graminées, Latex</p>
<p>LÉGUMINEUSES ARACHIDE Pois, Haricot blanc Soja, Pois chiche Fève, Lentille Lupin, Réglisse</p> <p>Graminées</p>	<p>PASSIFLORACÉES Fruit de la passion</p>	<p>SOLANACÉES TOMATE, PATATE Poltron, Aubergine Piment, Paprika Café</p>
<p>LILIACÉES Oignon, Ail, Asperge Echalote, Ciboulette Estragon</p>	<p>FARINES, CÉRÉALES : RÉACTIONS CROISÉES PEU FRÉQUENTES</p> <p>FARINES, CÉRÉALES</p> <p>GRAMINÉES ♣ BLÉ Orge, Seigle, Maïs, Millet Riz, Avoine PAPAVÉRACÉES Pavot PÉDALIACÉES Sésame POLYGONACÉES Sarrasin</p> <p>♣ Pollens de Graminées</p>	<p>Armoise Bouleau, Graminées Ambroisie, Latex</p>
<p>RUTACÉES Orange, Mandarine Citron, Citron vert Pamplemousse</p>		<p>OMBELLIFÈRES CÉLERI, CAROTTE Persil Fenouil, cerfeuil Coriandre, Cumin Aneth, Livèche Anis Angélique, Carvi</p>
		<p>Armoise Ambroisie Graminées Bouleau, noisetier</p>
		<p>CUCURBITACÉES MELON Pastèque, Concombre Cantaloup, Potiron</p>
		<p>Ambroisie Plantain, Latex Graminées</p>

Illustration 20 Réactions croisées pollens/fruits ou légumes (65)

L'allergie alimentaire peut être médiée ou non par les IgE. On distinguera :

- les allergies médiées par les IgE (hypersensibilité de type I) qui ont un délai d'apparition court, des signes cliniques (urticaire, crise d'asthme, anaphylaxie) qui surviennent brutalement, le plus souvent dans la petite enfance et chez les individus avec un terrain atopique
- les allergies non médiées par les IgE, qui sont retardées et chroniques.

L'allergie alimentaire est à distinguer des intolérances alimentaires. Ces dernières sont des manifestations consécutives à l'ingestion d'un aliment pouvant ressembler à celles d'une réaction allergique mais sans la mise en jeu d'une réaction immunologique vraie (64). Ces manifestations, le plus souvent digestives, sont inhérentes aux propriétés de l'aliment lui-même (présence d'un toxique ou d'un principe actif) et à celles de l'hôte (déficit enzymatique, ...). De plus, contrairement à une allergie alimentaire, les réactions d'intolérances alimentaires ont tendance à être dose-dépendantes et non reproductibles (61). Un groupe de travail réuni à Oslo en 2012 a d'ailleurs conclu que le terme d'intolérance au gluten, très souvent utilisé à tort comme synonyme de maladie cœliaque, ne devrait pas être employé du tout car il n'est pas assez spécifique et trop contradictoire (65).

Dans la partie suivante, nous traiterons l'allergie alimentaire au blé médiée par les IgE puis celle non médiée par les IgE. La maladie cœliaque, même si elle est classée dans les troubles allergiques liés au blé par certaines classifications, fera l'objet d'une partie dédiée à elle-seule.

2.1.2 Allergie alimentaire au blé médiée par les IgE

2.1.2.1 Epidémiologie

Le blé et les autres céréales contenant du gluten, ainsi que les produits à base de ces céréales, font partie des principaux trophallergènes. Il est difficile d'évaluer la prévalence de l'allergie alimentaire au blé car il existe une différence entre allergie auto-déclarée et allergie diagnostiquée. Les parents des jeunes enfants souffrant de troubles liés à l'ingestion d'un aliment mêlent souvent ces troubles avec une vraie allergie alimentaire. Elle est diagnostiquée chez 11 à 20% des enfants et 25% des adultes souffrant d'allergies alimentaires. La prévalence de l'allergie alimentaire au blé médiée par les IgE à la fois chez les enfants et les adultes est d'environ 1% (0,4 à 4% selon l'âge et la région) (57).

2.1.2.2 Mécanismes physiopathologiques

L'allergie alimentaire au blé médiée par les IgE nécessite, comme toute réaction d'hypersensibilité de type I, deux phases. La première est une réaction de

sensibilisation (première partie de l'illustration 21). Les trophallergènes du blé entrent en contact avec les cellules présentatrices d'antigènes (principalement des cellules dendritiques dans la muqueuse intestinale) après dégradation en peptides. Ces cellules présentatrices d'antigènes vont les présenter aux lymphocytes T CD4+ naïfs via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Les lymphocytes T vont se différencier et s'activer, notamment en lymphocytes T helper 2 sécrétant des interleukines 4, 5 et 13, responsables de l'activation des éosinophiles et des lymphocytes B. Ces derniers produisent alors des IgE spécifiques de l'antigène qui vont se fixer sur leurs récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes dans la muqueuse du tube digestif, des bronches et des voies aériennes supérieures, dans la peau, et à la surface des polynucléaires basophiles circulants (66–68). Cette première phase est ainsi asymptomatique et dure environ 10 à 15 jours.

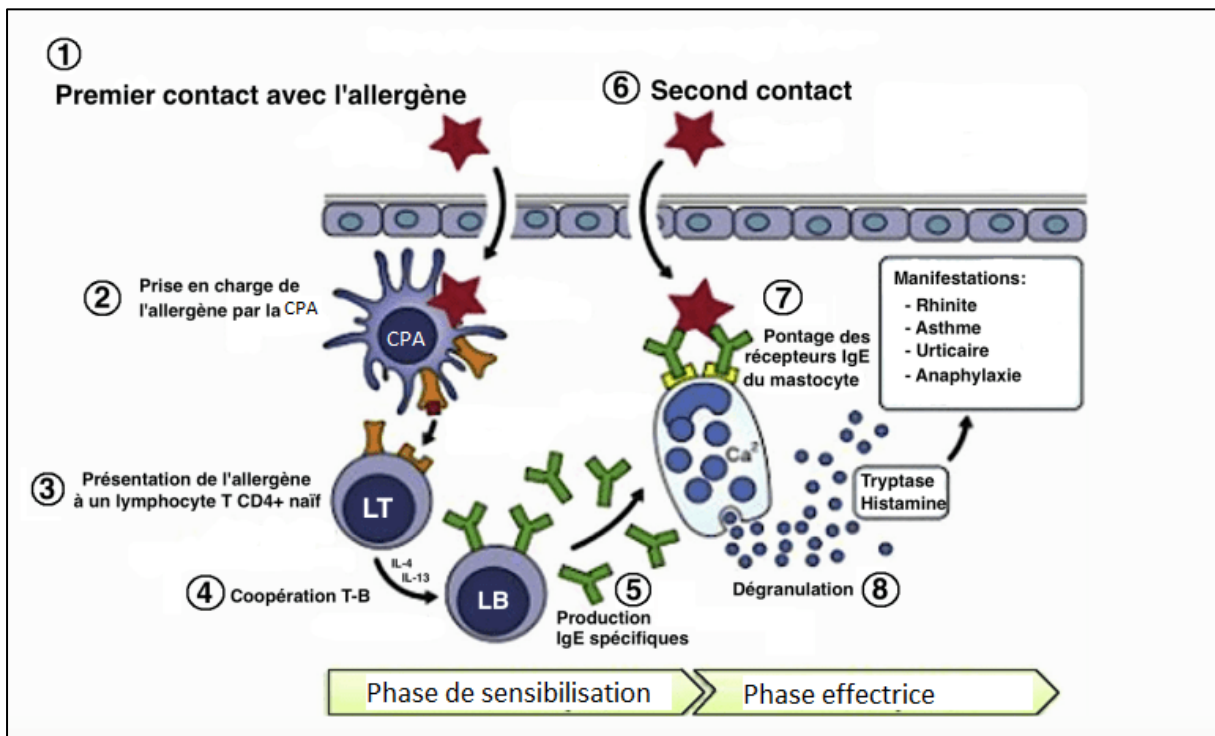


Illustration 21 Schéma illustrant le mécanisme physiopathologique de l'allergie médiée par les IgE (l'allergène du blé est représenté par l'étoile) (70)

La seconde phase est appelée phase effectrice ou phase de déclenchement (deuxième partie de l'illustration 21, à partir de l'étape 6). Lors d'un deuxième contact avec le trophallergène au niveau de la paroi du tube digestif, celui-ci se fixe aux IgE portées par les mastocytes et les polynucléaires basophiles, entraînant leur dégranulation. Il s'en suit une libération rapide et massive de médiateurs par

exocytose. Ils peuvent être soit préformés comme l'histamine, des protéases, la tryptase et la sérotonine, soit néoformés comme des cytokines, des prostaglandines et des leucotriènes. Les premiers vont être à l'origine des manifestations immédiates de l'allergie tandis que les seconds conduiront aux manifestations plus tardives et au recrutement des cellules pro-inflammatoires. Tous ces médiateurs solubles augmentent la perméabilité intestinale à l'origine d'une possible polysensibilisation alimentaire fréquente chez les patients souffrant d'allergie alimentaire (66–68).

Tandis que les manifestations cliniques de l'intolérance alimentaire sont imprévisibles et surviennent de façon aléatoire, celles de l'allergie alimentaire sont immédiates, systématiques et reproductibles (66).

La sensibilisation à un trophallergène serait due à une rupture de ce que l'on nomme la tolérance orale. Celle-ci décrite pour la première fois en 1911, est définie par une non-réponse du système immunitaire aux antigènes traversant le tractus digestif. Il s'agit d'un mécanisme actif où un certain type de cellules dendritiques de la muqueuse intestinale (CD103+ CD11c+) va entraîner une délétion des lymphocytes CD4+. De plus, il va conduire à la différenciation de lymphocytes dits régulateurs (ou Treg). Ces derniers possèdent une activité régulatrice impliquant de nombreux mécanismes de suppression : production de cytokines suppressives et expression de molécules de surface spécifiques (CTLA-4) ce qui supprime la production d'IgE et favorise la production d'IgG4 par les lymphocytes B, induction de cellules dendritiques tolérogènes ou encore diminution de l'expression du récepteur FcεRI à la surface des basophiles et mastocytes (67,69).

La rupture de cette tolérance orale est causée par différents facteurs dont des facteurs génétiques, individuels et familiaux (atopie) ainsi qu'environnementaux. Elle dépend également des propriétés des trophallergènes eux-mêmes et notamment de la stabilité à la dégradation par la chaleur, l'acide ou les enzymes digestives (70). L'immunogénicité des aliments dépend également du mode de préparation culinaire (épluchage, cuisson...) et/ou de conservation, démasquant ainsi des séquences reconnaissables par les cellules du système immunitaire (66). Le tableau ci-après

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

(Tableau V) détaille les principaux trophallergènes du blé (*Triticum aestivum*). Les protéines contenues dans le gluten et ayant des propriétés allergisantes sont grisées.

Tableau V Tableau regroupant les principaux trophallergènes du blé, avec en grisé, les protéines constituant le gluten (70)

Nom	Nom commun	Tissu
Tri a 12	Profiline	Pollen, Graine
Tri a 14	Protéine lipidique de transfert	Graine
Tri a 18	Agglutinines	Graine
Tri a 19	ω-5 gliadines	Graine
Tri a 20	γ-gliadines	Graine
Tri a 21	α-β-gliadines	Graine
Tri a 25	Thioredoxine	Graine
Tri a 26	Gluténines	Graine
Tri a 28	Inhibiteur d' α -amylase	Graine
Tri a 30	Inhibiteur d' α -amylase	Graine
Tri a 33	Inhibiteur de trypsine	Graine
Tri a 36	Gluténines	Graine
Tri a 37	Thionines	Graine

2.1.2.3 Manifestations cliniques

L'allergie alimentaire au blé médiée par les IgE prédomine chez les enfants avec des antécédents familiaux d'atopie. De plus, chez pratiquement tous les patients souffrant d'allergie au blé, d'autres troubles allergiques, comme la dermatite atopique, sont diagnostiquées. Cette dernière, aussi appelée eczéma atopique, est une maladie inflammatoire chronique de la peau, prurigineuse, évoluant par poussées, résultant d'une sécrétion en grandes quantités d'IgE et d'une absence de film hydrolipidique cutané. La peau atopique est sèche et non protégée et laisse ainsi facilement pénétrer

les allergènes de l'environnement. Ces anomalies cutanées et immunologiques vont déclencher une réaction inflammatoire à l'origine des manifestations cliniques (71).

Les manifestations cliniques de l'allergie alimentaire au blé se développent en quelques minutes à une à deux heures après l'ingestion et sont dépendantes de l'âge. Les troubles gastro-entérologiques prédominent chez les jeunes enfants, à savoir :

- nausées, vomissements ;
- diarrhée avec perte de poids pouvant entraîner un retard de croissance ;
- douleurs abdominales associées à des coliques ainsi que des pleurs (62).

En outre, 40% des enfants allergiques présentent des signes cliniques cutanés : érythème, urticaire, œdème dont de Quincke, prurit et/ou aggravation de la dermatite atopique (57).

Avec l'âge, la présence des symptômes digestifs s'estompe et ceux-ci laissent essentiellement place aux troubles respiratoires (congestion nasale, rhinite allergique, toux, asthme, respiration sifflante, stridor, voix rauque). On peut également rencontrer un syndrome oral (dit « de Lessof ») avec un prurit des lèvres et de la bouche, des picotements vélo-palatin ainsi qu'un œdème labial (57,62).

L'anaphylaxie et l'état de choc anaphylactique, rencontrés relativement fréquemment chez les patients allergiques (5%), sont les formes les plus graves de l'allergie alimentaire ; dans 60% des cas d'anaphylaxie, un aliment est incriminé. Ils constituent une urgence médicale nécessitant une hospitalisation, d'autant plus que dans 10% des cas, une deuxième réaction survient dans les heures suivant la première réaction (72). Le tableau ci-dessous (Tableau VI) regroupe les signes cliniques et symptômes de l'anaphylaxie. Cette dernière se caractérise par une extrême rapidité de survenue et de progression, et par l'atteinte simultanée de plusieurs organes ; elle est imprévisible et brutale. Elle progresse en état de choc anaphylactique qui peut lui-même évoluer en deux phases :

- une phase hyperkinétique systématique avec, en plus des signes initiaux d'anaphylaxie, une vasodilatation généralisée, une tachycardie, une augmentation du débit cardiaque, une chute de

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

tension artérielle (collapsus) ; tout ceci entraînant un malaise, une perte de connaissance et un arrêt cardiorespiratoire ;

- une phase hypokinétique avec un effondrement du débit cardiaque entraînant une défaillance multi-viscérale (73).

Tableau VI Signes et symptômes de l'anaphylaxie (73)

Peau et muqueuses (80-90%)	Prurit, érythème, angioœdème, rash mobiliforme, urticaire
Respiratoires (60-72%)	Rhinorrhée, dysphonie, toux, sibilances, dyspnée, diminution du Peak-Flow, stridor, œdème pharyngé ou de la luette, cyanose, détresse respiratoire aiguë et arrêt respiratoire
Gastro-intestinaux (25-44%)	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, dysphagie, diarrhées
Cardiovasculaires (30%)	Douleur thoracique, troubles du rythme, syndrome coronarien aigu, hypotension artérielle, arrêt cardio-respiratoire
Neurologiques (8-15%)	Céphalées, aura, confusion, vertiges, altérations visuelles
Autres	Goût métallique dans la bouche, contractions utérines, sensation de mort imminente

Une forme particulière d'anaphylaxie est l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort (AAIE). Cette dernière peut être une manifestation de l'allergie alimentaire au blé. Elle survient lorsque l'on pratique un exercice physique (jogging, marche et aérobic essentiellement) après avoir mangé des aliments contenant du blé, qui est désormais reconnu comme étant une cause fréquente et importante d'AAIE (*WDEIA* en anglais pour *Wheat-dependant, exercice-induced anaphylaxis*). On observe alors entre 30 et 120 minutes après ingestion, des symptômes cutanés surtout (urticaire, prurit, angioœdème, flush). Cela peut, plus rarement, aboutir à un choc anaphylactique avec perte de connaissance (72,73). Il est intéressant de noter que le blé est bien

toléré en l'absence d'effort. Un exercice physique intense augmenterait la perméabilité intestinale favorisant le passage de grosses molécules. L'AAIE lié au blé est associée à un haut taux d'IgE anti- ω -5-gliadines (Tri a 19) chez 80 à 90% des patients (64).

2.1.2.4 Diagnostic

Le diagnostic de l'allergie alimentaire au blé repose sur trois étapes : une étape clinique, une étape biologique et une étape de test avec des examens complémentaires.

La première étape, clinique, consiste en un interrogatoire et une anamnèse précise pour documenter l'histoire clinique. On recherche une potentielle atopie ainsi que des antécédents personnels et familiaux d'allergie. La bonne connaissance des réactions croisées (pneumallergène/trophallergène comme présentées en Illustration 20 Réactions croisées pollens/fruits ou légumes (65)) peut également être utile au diagnostic si le trophallergène n'apparaît pas d'emblée. La nature des symptômes, leur délai de survenue, leur intensité, leur fréquence et leur reproductibilité vont être relevés. En outre, il s'agit également de caractériser le contexte de survenue (aliments, boissons et/ou médicaments associés, exercice physique...). Il peut être intéressant aussi de demander au patient de tenir un journal alimentaire ou de compléter une enquête catégorielle sur une à deux semaines de régime normal, afin d'identifier l'aliment en cause (66).

La seconde étape, biologique, inclut notamment les dosages d'IgE et les tests cutanés. On recherche une sensibilisation au blé en mettant en évidence la présence d'IgE spécifiques dans le sang et au niveau de la peau. Le dosage des IgE sériques spécifiques par des techniques immuno-enzymatiques est une des méthodes de référence, contrairement au dosage des IgE totaux. Il consiste d'abord en un prélèvement de sang veineux puis à la mise en contact du sang du patient avec des trophallergènes isolés du blé. S'ils se lient entre eux, le test est positif et le patient est allergique à un(des) composant(s) identifié(s). Il existe des tests contenant un mélange de trophallergènes (Trophetop® et Fx5® notamment) permettant d'évaluer la présence d'IgE sériques contre les aliments les plus fréquemment responsables d'allergies, dont le blé. Plus précisément dans le cas du blé, les allergènes commercialisés disponibles pour les tests sont l'extrait de blé entier, le Tri a 14

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

(protéines lipidiques de transfert) et les gliadines dont le Tri a 19 (ω -5 gliadines) (66,76). Les tests cutanés (ou SPT pour *skin prick test* en anglais) sont réalisés en déposant, sur l'avant-bras, une goutte de solution préparée à base d'extrait de l'aliment suspecté, puis en piquant la peau avec une aiguille. On constate alors une papule et une rougeur en 15 à 20 minutes, si le patient est effectivement allergique ; on peut également réaliser une intradermoréaction si aucun allergène n'est identifié (77). Cependant, dans le cas du blé, la spécificité des tests cutanés est assez faible (64).

La dernière étape est une phase de test de provocation orale (TPO) ou labiale (TPL). Ils permettent en plus d'évaluer si la préparation de l'aliment (cru ou cuit notamment) impacte la réaction allergique. Le TPL consiste à déposer l'aliment au contact de la lèvre inférieure pendant 10 secondes à 2 minutes, et à lire le résultat 15 minutes plus tard. En ce qui concerne le TPO, il en existe plusieurs types : en ouvert, l'aliment est donné sous sa forme naturelle, en simple insu, où seul l'enfant ne sait pas ce qu'il reçoit, et en double insu contre placebo, personne ne sait si l'enfant reçoit l'allergène ou le placebo. Des doses croissantes sont délivrées toutes les 20 à 30 minutes tant que l'on n'observe pas de manifestations cliniques. Ces tests se pratiquent dans une structure hospitalière afin d'assurer une surveillance du patient (78). Le patient peut être amené à pratiquer un exercice physique si l'on suspecte une AAIE. Dans les situations sévères d'anaphylaxie ou de « cas d'école », le TPO n'est pas recommandé (66). Un régime d'éviction d'essai peut également venir compléter le diagnostic.

L'anaphylaxie est une urgence médicale et le diagnostic est donc primordial. Un article publié dans la Revue Médicale Suisse liste les critères diagnostiques (Illustration 22) (73).

Une anaphylaxie est hautement probable si UN des trois critères cliniques suivants est retrouvé:

- 1. Début aigu** (minutes à quelques heures) avec implication de la peau et/ou des tissus muqueux **ET** au moins un des critères suivants:
 - a. implication respiratoire
 - b. Hypotension artérielle ou symptômes d'insuffisance circulatoire
- 2. Deux ou plusieurs critères qui apparaissent rapidement après une exposition à un allergène possible** (minutes à quelques heures)
 - a. implication de la peau et/ou des tissus muqueux
 - b. Implication respiratoire
 - c. Hypotension artérielle ou symptômes d'insuffisance circulatoire
 - d. Symptômes gastro-intestinaux persistants
- 3. Hypotension artérielle après une exposition à un allergène connu** du patient (minutes à quelques heures)
 - a. Nourrissons et enfants:
 - hypotension artérielle définie selon l'âge **OU**
 - diminution > 30% de la pression artérielle
 - b. Adultes:
 - pression artérielle systolique < 90 mmHg **OU**
 - diminution > 30% de la tension artérielle habituelle

Illustration 22 Critères diagnostiques de l'anaphylaxie (74)

2.1.2.5 Prise en charge et évolution

Une fois le blé identifié comme trophallergène, la prise en charge de l'allergie alimentaire au blé médiée par les IgE repose essentiellement sur la prévention en évitant d'en consommer sous n'importe quelle forme. Une bonne lecture des étiquettes des produits alimentaires est essentielle au patient pour détecter même les traces de blé et/ou de gluten (70).

En cas d'exposition accidentelle au blé, des antihistaminiques par voie orale – préférentiellement la cétirizine, du fait de sa vitesse d'absorption plus rapide – peuvent traiter les réactions allergiques aiguës modérées (59). Le cromoglicat de sodium, considéré comme un anti-allergique et anti-inflammatoire intestinal, a été utilisé par voie orale. Indiqué dans la prise en charge des symptômes digestifs et extra-digestifs de l'allergie alimentaire au blé, les spécialités en contenant, NALCRON® et INTERCRON®, ont été supprimées du marché en 2007 et 2019 respectivement (79,80).

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

En cas de première crise d'anaphylaxie, qui constitue une urgence médicale, il convient d'appeler les services d'urgence. Les patients aux antécédents d'anaphylaxie, d'œdème de Quincke ou de bronchospasme, doivent avoir à disposition un kit d'auto-injection d'adrénaline en sous-cutané. Les différentes spécialités sont ANAPEN®, ANAKIT®, ANAHELP® et EPIPEN®,. Un suivi médical est nécessaire après l'administration et le patient doit également être informé du risque de choc anaphylactique biphasique pouvant survenir quelques heures après la résolution initiale (81).

Le pronostic de gain de tolérance (mécanisme évoqué en 2.1.2.2) dans le cas de l'allergie blé (tout comme pour le lait et les œufs) est bien meilleur que pour d'autres allergies alimentaires (arachides ou poissons et crustacés, par exemple). En effet, seulement 10% des patients souffriront toujours de cette allergie à leur majorité, mais avec les formes cliniques les plus sévères. L'âge médian du gain de tolérance se situe aux alentours de 7 ans (57). En pratique, on suit l'évolution de ce gain de tolérance par les concentrations sanguine d'IgE. Si ces dernières décroissent régulièrement, cela suggère l'acquisition d'une tolérance par l'organisme vis-à-vis de l'allergène.

Pour les patients chez lesquels l'allergie perdurerait dans le temps, malgré les régimes d'éviction, des pistes de nouveaux traitements sont actuellement étudiées. L'immunothérapie orale pourrait permettre, en faisant ingérer aux patients des doses croissantes de trophallergènes, une désensibilisation et un gain de tolérance au blé. Des protocoles d'immunothérapie sublinguale ou épicutanée sont également prometteurs, l'immunothérapie épicutanée pouvant potentiellement réduire le risque de survenue d'effets indésirables graves. D'autres études cliniques sont nécessaires pour démontrer l'efficacité de l'immunothérapie dans l'allergie alimentaire au blé, médiée par les IgE, et préciser les caractéristiques des protocoles (durée, fréquence, doses administrées) (82).

2.1.3 Allergie alimentaire au blé non médiée par les IgE

2.1.3.1 Épidémiologie

Le blé peut être aussi à l'origine de troubles allergiques non IgE-médiés, retardés, liés à une infiltration éosinophile dans le tractus gastro-intestinal. Ces troubles sont appelés maladies gastro-intestinales à éosinophiles (*EGIDs* en anglais) et peuvent être de quatre types : œsophagite à éosinophiles (EOE), gastrite à éosinophiles (EG), gastro-entérites à éosinophiles (EGE), et colite à éosinophiles (EC). Ces atteintes prédominent nettement chez les hommes et les personnes atopiques (83). On estime que la prévalence de l'œsophagite à éosinophiles est de l'ordre de 0,5 à 1 pour 1000 dans la population générale ; les autres EGDIs sont beaucoup plus rares (84). Le blé est une cause importante d'œsophagite et de gastrite à éosinophiles (70). Ici, nous traiterons uniquement l'œsophagite à éosinophiles, qui est l'atteinte la plus répandue.

2.1.3.2 Mécanisme physiopathologique

L'œsophagite à éosinophiles, inflammation limitée à l'œsophage, fait appel à des mécanismes et des facteurs complexes comprenant :

- une réponse immune anormale impliquant une suractivation des lymphocytes auxiliaires Th2 et une surexpression des interleukines 5 et 13. Elles sont responsables respectivement, de la stimulation de la production d'éosinophiles dans la moelle osseuse, et de leur accumulation dans l'œsophage par l'induction de la sécrétion d'éotaxine-3 par les cellules épithéliales
- un polymorphisme génétique pour l'éotaxine-3 qui entraîne des prédispositions génétiques
- une altération de la muqueuse favorisant l'exposition du trophallergène aux cellules du système immunitaire et donc du recrutement des éosinophiles ; cela constitue un facteur d'entretien de l'inflammation chronique
- un développement d'une fibrose voire d'une sténose (83,85).

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

2.1.3.3 Manifestations cliniques

Chez l'enfant, les principaux signes cliniques sont des nausées et/ou des vomissements, des douleurs épigastriques associées à un pyrosis et des ballonnements. Tout ceci entraîne des difficultés et un refus d'alimentation conduisant à un retard de croissance très souvent observés chez les enfants souffrant d'œsophagite à éosinophiles (83).

Chez l'adulte, on observe un signe majeur qui est la dysphagie, en lien avec la fibrose et les changements réversibles ou irréversibles de la muqueuse œsophagienne (61). Ces difficultés de déglutition sont généralement associées à une dénutrition et une perte de poids. Dans les cas sévères, cela peut aller jusqu'à l'impaction alimentaire avec un risque de perforation de l'œsophage qui peut être fatale (86). Le deuxième symptôme le plus fréquent, rencontré chez 30% des patients adultes, est le pyrosis, suivi des douleurs épigastriques.

2.1.3.4 Diagnostic

Le diagnostic est basé sur l'œsophagogastroduodénoscopie. Celle-ci peut mettre en évidence des sillons longitudinaux, des anneaux circulaires donnant un aspect « pseudo-trachéal », des exsudats, des sténoses et/ou des décollements muqueux, comme présentés en Illustration 23 (83). Les analyses de sang, d'urine et de selles, ainsi que les dosages d'IgE sériques et spécifiques et d'éosinophiles sanguins ont un intérêt limité par manque de spécificité et de sensibilité. Des études récentes ont tenté de trouver des biomarqueurs sanguins utiles au diagnostic comme l'éotaxine-3 ou l'interleukine 5, mais sans résultats concluants. Ainsi, en plus de l'endoscopie, il est essentiel de réaliser des biopsies (85). En effet, d'après une étude sur 117 patients, l'aspect de la muqueuse était normal chez presque 25% des patients (87). Ainsi, on confirme le diagnostic d'œsophagite à éosinophiles en comptabilisant au moins 15 éosinophiles par champ à fort grossissement.

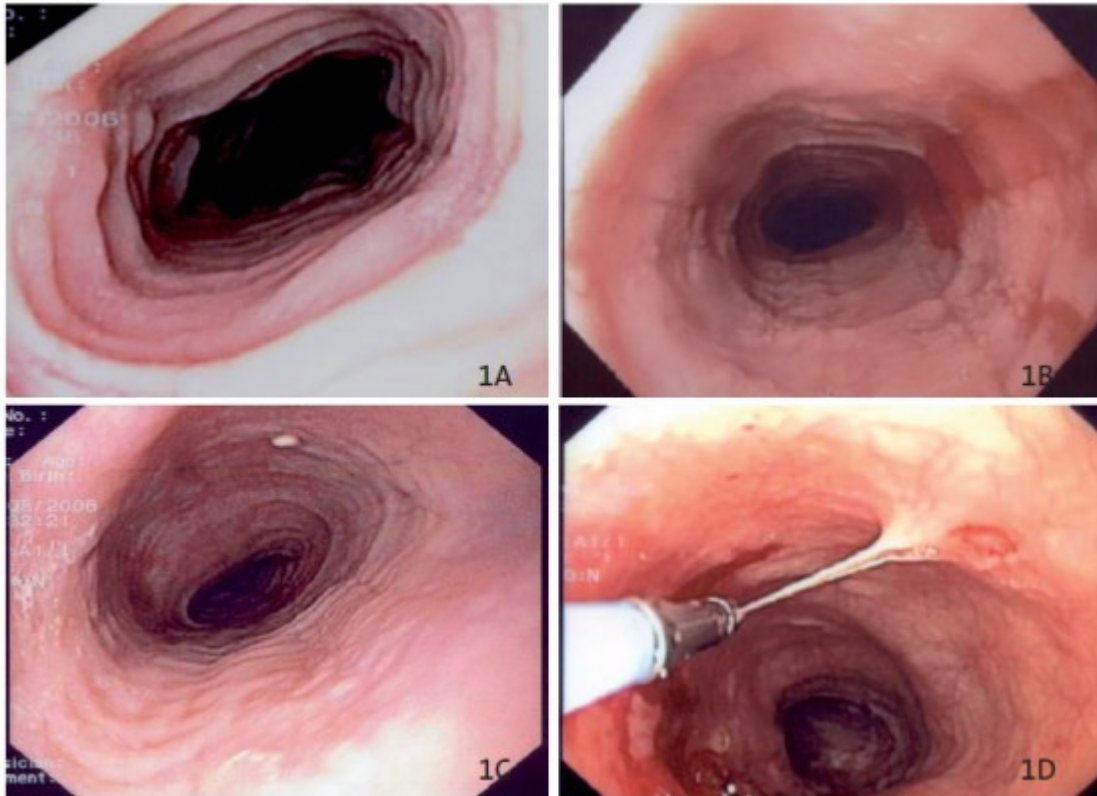


Illustration 23 Les différents aspects de l'œsophagite à éosinophiles. 1A : aspect pseudo-trachéal, 1B, sillons longitudinaux, 1C : exsudats (dépôt blanc) avec sillons et aspect pseudo-trachéal (moins marqué qu'en 1A), 1D : décollement muqueux (84)

Mettre en évidence le trophallergène n'est pas facile. En effet, contrairement à l'allergie au blé médiée par les IgE, l'étude de ces derniers dans le cadre de l'œsophagite à éosinophiles est discutable du fait du manque de sensibilité et de spécificité. Dans une étude de 2012 réalisée avec 50 personnes souffrant de cette pathologie, le SPT met en évidence le trophallergène chez seulement 13% des patients (88). Ainsi, le régime d'élimination est donc indispensable pour déterminer l'importance d'un allergène alimentaire. On élimine les six aliments les plus souvent incriminés (blé, lait, œufs, légumineuses/arachides, soja et poissons/fruits de mer) que l'on réintroduit successivement toutes les six semaines. C'est un processus extrêmement contraignant et long, très souvent non accepté par les patients paucisymptomatiques. Actuellement, de nouvelles stratégies d'éviction (quatre ou deux aliments seulement) sont envisagées (70,83).

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

2.1.3.5 Prise en charge et évolution

La prise en charge actuelle associe une prise en charge thérapeutique et une prise en charge diététique. La prise en charge thérapeutique a pour but une rémission clinique et histologique pour respectivement, soulager les symptômes des patients et diminuer le risque d'évolution vers la sténose. La mise en place d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) était à l'origine le moyen de faire un diagnostic différentiel entre « simple » reflux gastro-œsophagien – qui peut aussi être à l'origine d'une infiltration éosinophile – et œsophagite à éosinophiles. La dichotomie était telle que les patients qui répondaient aux IPP souffraient de RGO, et ceux qui n'y répondaient pas étaient atteints d'EOE. Actuellement on considère qu'il existe deux formes d'œsophagite à éosinophiles, une répondante au traitement par IPP et l'autre non. Efficaces chez un grand nombre de patients, les IPP constituent le traitement de première intention. En cas d'échec, des corticostéroïdes topiques sont utilisés, comme le budésonide (PULMICORT®) ou la fluticasone (FLIXOTIDE®). Ils sont utilisés hors AMM, administrés en pulvérisations buccales, c'est-à-dire en ingestion au lieu d'être inhalés. On recommande de bien se rincer la bouche en recrachant l'eau et de ne rien avaler dans les trente minutes suivant la prise. Des formes visqueuses de budésonide ou des formes orodispersibles ont été développées pour les patients rencontrant des difficultés avec ce mode d'administration. JORVEZA® (budésonide) est actuellement le seul médicament disposant d'une AMM en France dans la prise en charge de l'EOE (89). Des études sont également en cours pour mettre au point des traitements par anticorps monoclonaux (70,83,90).

La prise en charge diététique repose sur l'éviction du blé si celui-ci a bien été identifié comme étant la cause de l'atteinte. Les patients avec une dysphagie légère à modérée, soulagent leurs symptômes d'eux-mêmes en adaptant leur alimentation, en évitant les aliments trop durs et trop secs, en mâchant plus longtemps et en avalant plus lentement (85). Dans les atteintes trop avancées, certains patients devront avoir recours à un régime élémentaire, c'est-à-dire, contraints à ingérer des nutriments simples facilement assimilables. En outre, un quart des patients souffrent de sténoses. Les plus sévères nécessitent une dilatation œsophagienne, à l'aide d'un ballonnet ou de bougies (90).

2.2 La maladie cœliaque

La maladie cœliaque se définit comme une maladie auto-immune chronique engendrant une atrophie des villosités de l'intestin grêle chez les personnes prédisposées génétiquement qui consomment du gluten. À l'origine, elle était appelée sprue cœliaque ou sprue non-tropicale du fait que les patients en souffrant présentent le plus souvent des symptômes intestinaux. Cependant, il existe de nombreuses formes, dont des formes non classiques, avec des signes extra-digestifs, ou même asymptomatiques. Le diagnostic est donc essentiel pour mettre en place un régime strict d'éviction du gluten, qui est le seul traitement disponible à l'heure actuelle, même si de nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'étude.

2.2.1 Epidémiologie et facteurs de risque

2.2.1.1 Prévalence et répartition

La prévalence de la maladie cœliaque est en augmentation depuis cinquante ans ; cela est certainement dû à un meilleur diagnostic, un dépistage plus approfondi des patients à haut risque ainsi qu'à une meilleure connaissance des formes silencieuses et atypiques. Elle est de 0.6 à 1% à travers le monde et tout comme la plupart des maladies auto-immunes, la maladie cœliaque touche deux fois plus les femmes que les hommes (91,92). Les deux principaux pics de fréquence d'apparition de cette maladie se situent entre six mois (introduction du gluten dans l'alimentation) et deux ans, et entre 20 et 40 ans. Cependant, elle peut se révéler à tout âge, même tardivement, avec 20% des cas diagnostiqués après 60 ans.

Historiquement, c'est dans les pays regroupant de nombreux habitants d'origine européenne (Europe, Amérique du Nord et du Sud et Australie) que l'on avait la plus forte prévalence. De nouvelles études épidémiologiques ont désormais montré que la maladie cœliaque est également courante en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Asie. L'occidentalisation des habitudes alimentaires avec une augmentation de la consommation de produits riches en gluten et les facteurs génétiques et environnementaux permettent d'expliquer cette émergence généralisée et quasi universelle (93,94). Cependant, ils ne permettent pas d'expliquer pourquoi il y a des différences de prévalence au sein même de ces zones géographiques (95).

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

Les cas classiques sont plus facilement diagnostiqués du fait des signes cliniques digestifs évocateurs. On estime que pour une personne diagnostiquée, 5 ou 6 n'ont pas encore été identifiées. Ces cas, sans symptômes, minimes ou avec des manifestations atypiques forment la partie immergée de l'iceberg (96,97). Ce modèle (Illustration 24) a été introduit en 2001 par Fasano et Catassi pour illustrer la répartition des différentes formes dans la population. D'après eux, la taille de l'iceberg est dépendante des antécédents génétiques et de la définition de la maladie cœliaque et de ses formes, tandis que la hauteur de l'eau est dépendante de la connaissance de la maladie, des facilités à diagnostiquer et de l'apport en gluten dans l'alimentation (98).

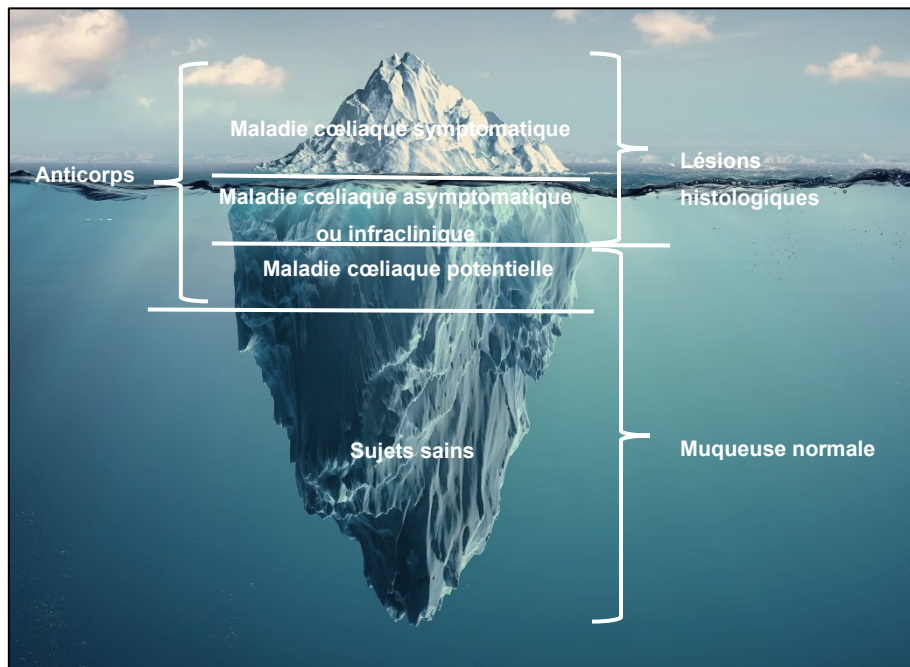


Illustration 24 Modèle de l'iceberg décrivant la répartition des formes de maladie cœliaque dans la population, décrit par Fasano et Catassi et adapté à la classification d'Oslo (2012)

2.2.1.2 Facteurs de risque génétiques et environnementaux

Les patients à haut risque de maladie cœliaque sont ceux ayant des antécédents familiaux de maladie cœliaque (parent), ceux souffrant d'autres maladies auto-immunes dont le diabète de type 1, ceux présentant des anomalies génétiques (syndromes de Down, Turner ou William) ou ceux souffrant de troubles neurologiques

(ataxie, épilepsie) (56,91). La prévalence de la pathologie atteint presque 4,5% chez ces patients (97).

Les facteurs génétiques de la maladie cœliaque sont bien connus. Il s'agit de la présence de certains gènes codant pour des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (Illustration 25), à savoir l'antigène des leucocytes humains HLA-DQ2 et HLA-DQ8. HLA-DQ est un récepteur de la membrane des cellules présentatrices d'antigènes notamment. Il permet de présenter des épitopes exogènes, dont des séquences peptidiques du gluten, aux lymphocytes T. C'est un hétérodimère (α/β) codé par des gènes se trouvant sur le chromosome 6 (92).

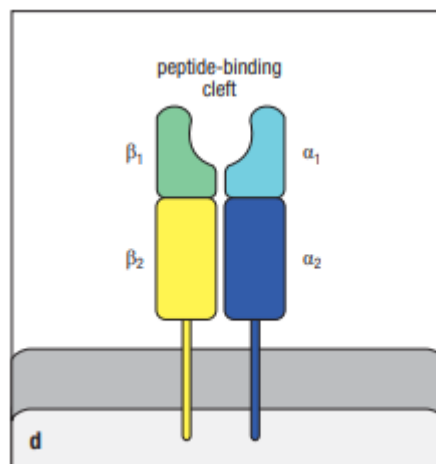


Illustration 25 Représentation schématique des CMH de classe II, dont HLA-DQ (99)

90% des patients atteints de maladie cœliaque expriment les molécules HLA-DQ2 et les 10% restants, expriment HLA-DQ8. Cependant, cette prédisposition génétique est une condition nécessaire mais non suffisante et constitue donc une forte valeur prédictive négative (pas de risque de développer la maladie lorsque les molécules HLA-DQ2 et 8 ne sont pas présentes). En effet, outre la génétique complexe des molécules du CMH, de nouvelles études ont identifiés 39 loci différents, autre que les gènes codant pour HLA, qui pourraient prédisposés à la maladie cœliaque (97).

Concernant les facteurs environnementaux, l'exposition au gluten est essentielle au développement de la maladie cœliaque. Cependant, selon les auteurs et les articles, l'âge d'introduction du gluten dans l'alimentation des nourrissons pourrait ou non impacter le risque de la développer. Par exemple, d'après une

guideline de l'*European Society for the Study of Celiac disease (ESsCD)* publiée en 2019, il n'a y a aucune preuve pour recommander d'éviter d'introduire le gluten chez les enfants à risque, que ce soit tôt (vers 4 mois) ou plus tard (entre 6 et 12 mois) (91). Il en est de même en ce qui concerne le type et la durée de l'allaitement, sujet également soumis à controverse. L'allaitement maternel pourrait avoir un effet protecteur sur le développement de la maladie, en influençant notamment le microbiote intestinal et en prévenant les infections gastro-intestinales. Car ces dernières, et notamment celles à *rotavirus*, constitueraient un facteur déclenchant de maladie cœliaque, tout comme la prise de certains médicaments, les interférons α ou la chirurgie (91,97).

2.2.2 Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques et immunologiques impliqués dans l'apparition de la maladie cœliaque sont plutôt complexes et nombreux.

2.2.2.1 Rappels anatomiques, cytologiques et histophysiologiques

L'intestin grêle est un organe tubulaire qui fait suite à l'estomac et mesure environ 5 mètres de long ; il est divisé en trois segments successifs : le duodénum, le jéjunum et l'iléon.

La paroi de l'intestin grêle comporte quatre couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et l'adventice. La muqueuse (présentée en Illustration 26) est constituée d'un épithélium au-dessus d'un tissu conjonctif appelé chorion ou *lamina propria*, très vascularisé et riche en cellules immunitaires (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes). Elle présente des plis et des replis appelés villosités intestinales. Ces structures étroites sont vascularisées et drainées par un canal lymphatique borgne appelé chylifère. L'épithélium de la muqueuse de l'intestin est simple, composé de cellules prismatiques à plateau strié (microvillosités) appelées entérocytes, de cellules à mucus (caliciformes), cellules endocrines et de lymphocytes intra-épithéliaux (*IEL* en anglais). Des systèmes de jonctions assurent, au niveau latéral des entérocytes, leur cohésion et la perméabilité intestinale. L'épithélium est recouvert d'une couche de mucus, jouant un rôle de barrière contre les agressions chimiques et mécaniques. Et, fixées à ce mucus, des bactéries commensales forment le microbiote intestinal.

Au fond des villosités s'invaginent dans le chorion ce que l'on appelle des cryptes de Lieberkühn. Ce sont des glandes sécrétant à la fois du mucus grâce aux cellules caliciformes et des enzymes grâce aux cellules de Paneth. Enfin, dans le chorion de l'iléon, se trouvent les follicules lymphoïdes et les plaques de Peyer, formant le GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue* pour « tissu lymphoïde associé au tube digestif »), contenant des lymphocytes T et B. Au niveau de ces follicules, l'épithélium forme un dôme où les entérocytes laissent place à des cellules M, capables d'endocytose sélective d'antigènes (99,100).

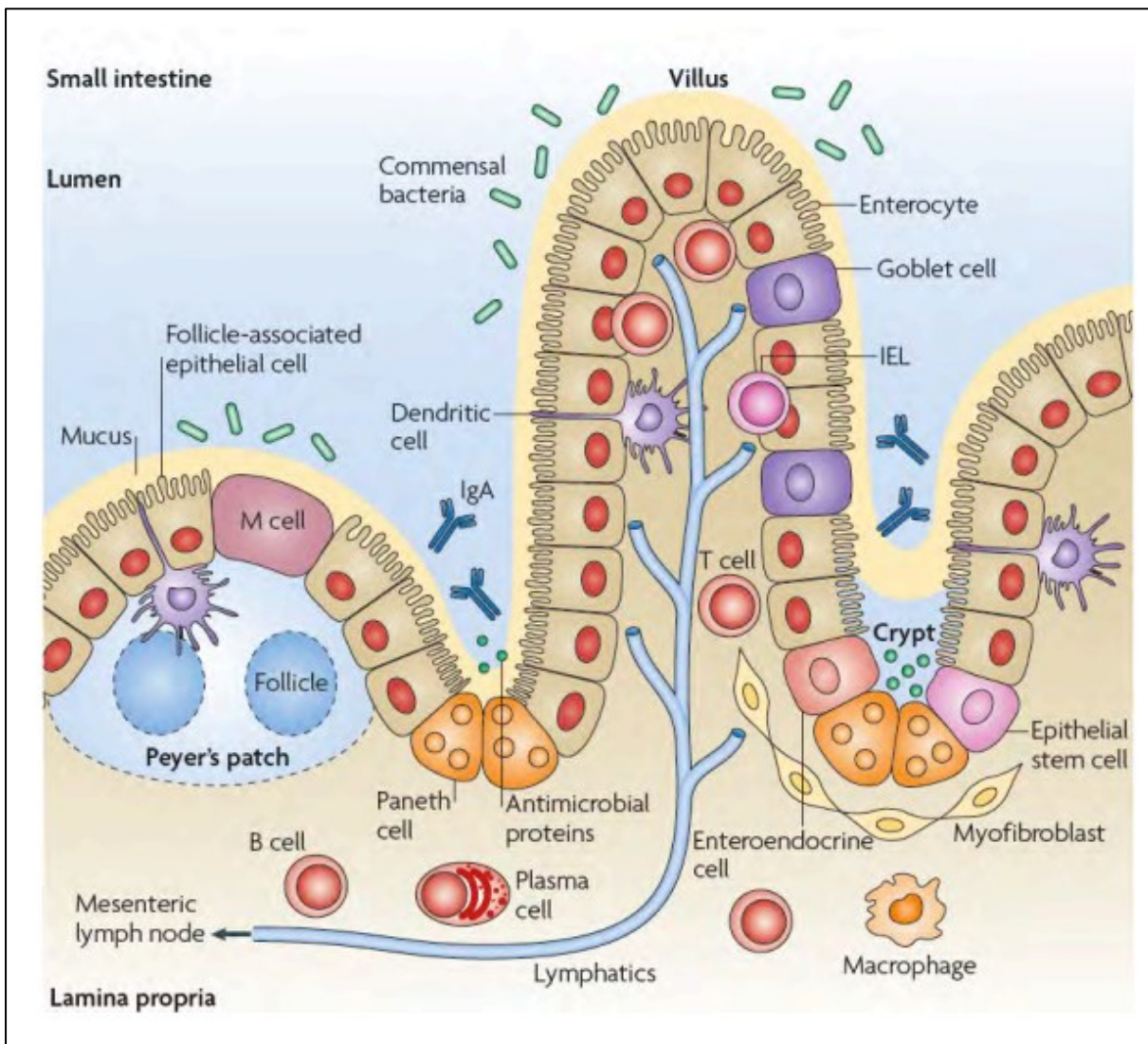


Illustration 26 Cytologie de la muqueuse intestinale (102)

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

L'intestin grêle, de par sa grande richesse en tissus et en cellules, assure un certain nombre de fonctions :

- Digestion, grâce aux différentes enzymes sécrétées par les différentes cellules de la muqueuse ;
- Absorption des nutriments, grâce à la surface d'échange extrêmement importante, favorisée encore par les villosités et microvillosités ;
- Mécanique en faisant progresser le bol alimentaire au moyen des fibres musculaires de la musculature ;
- Endocrine ;
- Défense immunitaire grâce aux cellules immunitaires notamment les lymphocytes B produisant des IgA sécrétoires, libérées dans la lumière de l'intestin, qui constituent une première ligne de défense contre les agents infectieux et les toxines.

En outre, le microbiote intestinal participe aux fonctions de digestion, d'absorption et de défense tout en participant à la synthèse de certains composés (vitamines, acides aminés) et à la régulation de voies métaboliques (101).

2.2.2.2 Entrée du gluten dans la muqueuse intestinale

Nous ingérons en moyenne 10 à 15 grammes de gluten par jour (102). Les séquences peptiques des prolamines, et notamment de gliadines (sécalines et hordéines du seigle et de l'orge), sont particulièrement résistantes aux dégradations enzymatiques de la digestion. Certaines séquences dites immunodominantes, comme déjà évoqué en 1.2.5, peuvent se retrouver intactes dans la lumière de l'intestin grêle, au contact de l'épithélium intestinal et des entérocytes.

Ces séquences de gliadine traversent l'épithélium via des voies d'absorption para- et transcellulaires (Illustration 27) pour interagir avec le système immunitaire dans le chorion de la muqueuse (103).

Passage transcellulaire

Le peptide 33-mer (LQLQPFQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF) de l' α 2-gliadine est reconnu par les IgA sécrétoires dans la lumière de l'intestin. Il va pouvoir

entrer dans l'entérocyte par transcytose de l'IgA liée au récepteur CD71 de la transferrine épithéliale (55,103).

Passage paracellulaire

Le peptide 19-mer, quant à lui, se lie au récepteur 3 de la chimiokine (CXCR3). Cette liaison entraîne une libération accrue de zonuline, une protéine régulatrice agissant au niveau des jonctions serrées. Il s'en suit une altération de la perméabilité intestinale et donc une favorisation du passage paracellulaire du peptide 33-mer au travers des jonctions entre entérocytes. La liaison du peptide 19-mer aux entérocytes déclenche également une réponse immunitaire innée (cytotoxicité) contre les cellules épithéliales via les cellules *Natural Killer* (NK) et les lymphocytes intra-épithéliaux suite à une surexpression de l'IL-15 (103). Le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux va également être augmenté.

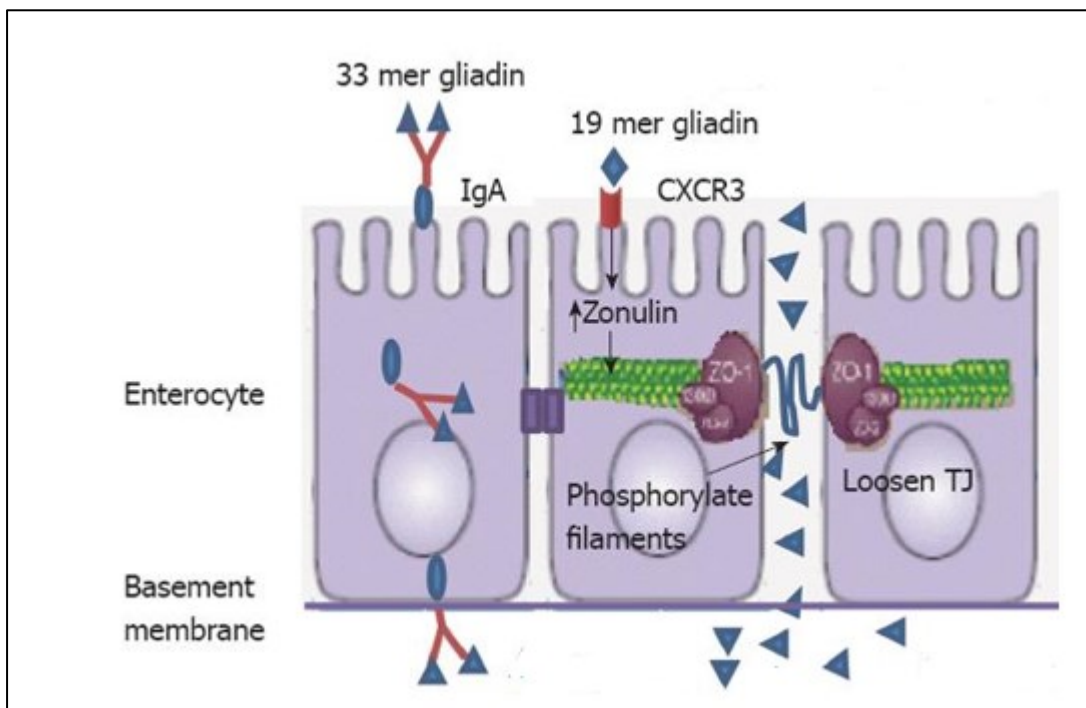


Illustration 27 Passage para- et transcellulaire des séquences toxiques de la gliadine (105)

2.2.2.3 Action de la transglutaminase tissulaire

Le peptide 33-mer, une fois arrivé dans la *lamina propria*, se retrouve en contact de la transglutaminase tissulaire 2 (tTG2). Cette enzyme est responsable de la

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

désamination des résidus glutamine en résidus glutamate chargés négativement (Illustration 28) (104). Cette modification de charge augmente l'affinité avec les molécules HLA-DQ2 et DQ8. En effet, ces dernières comportent des poches chargées positivement capables de lier ces résidus désaminés (Illustration 29). De plus, le peptide 33-mer contient trois séquences considérées comme des épitopes T (Illustration 30): elles sont présentées aux lymphocytes T CD4+ par les cellules présentatrices d'antigène via les molécules du CMH de classe II (105).

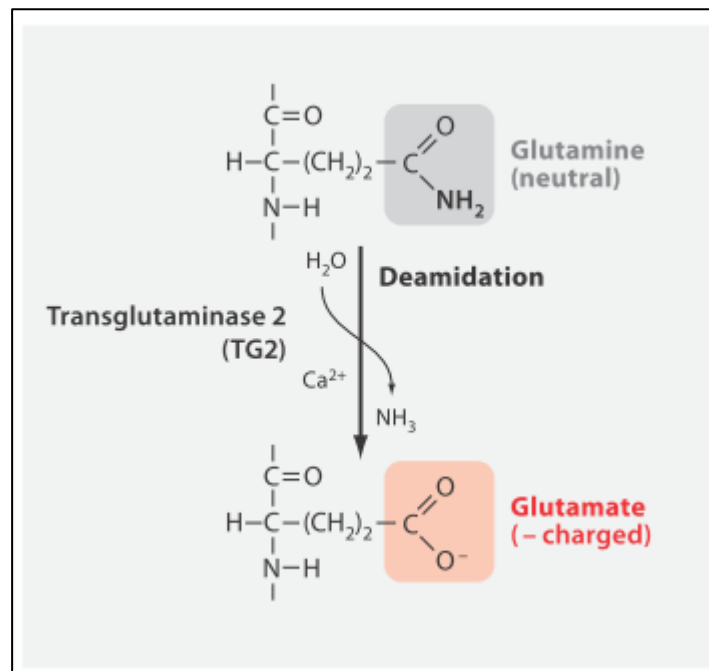


Illustration 28 La désamination des résidus glutamine en résidus glutamate par la transglutaminase tissulaire 2 (106)

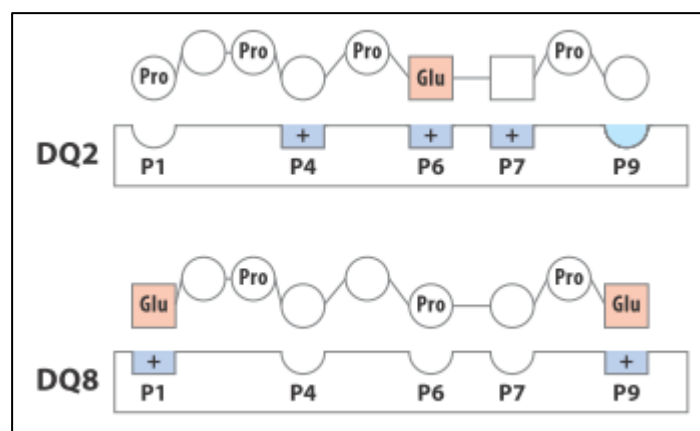


Illustration 29 Schéma représentant l'affinité entre les poches de HLA-DQ2 et DQ8 et les résidus glutamate (106)

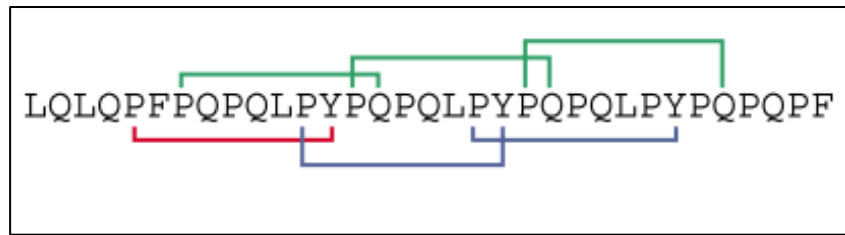


Illustration 30 Le peptide 33-mer, avec en rouge, bleu et vert, les trois séquences reconnues par les lymphocytes T CD4+ (épitopes T), présents une, deux et trois fois (107)

2.2.2.4 La réponse immunitaire adaptative

Une fois les peptides désaminés présentés aux lymphocytes T CD4+, ces derniers s'activent et se différencient en lymphocytes T auxiliaires (ou Th pour *T helper*) de type 1 ou 2, sécréteurs de cytokines. Les lymphocytes Th1 vont produire des cytokines (interféron γ , IL-2) stimulant les lymphocytes intra-épithéliaux (CD8+) et les cellules NK. Ainsi, cette cytotoxicité accrue va entraîner la mort apoptotique des entérocytes et altérer la muqueuse intestinale. En outre, les molécules HLA-DQ2 et DQ8 présentent aussi l'association tTG2-gliadine. Ainsi, les cytokines produites par les lymphocytes Th2 activent les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes produisant alors des anticorps anti-gliadine et des auto-anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase tissulaire. Ces derniers peuvent aussi induire des lésions épithéliales ou bien interagir avec la transglutaminase épidermique à l'origine de certains des symptômes extra-digestifs (95,103).

2.2.2.5 Synthèse

Le schéma ci-après (Illustration 31) synthétise l'ensemble des mécanismes physiologiques et immunologiques de l'entrée de séquences toxiques de gliadine dans la muqueuse intestinale jusqu'à la production d'anticorps et la destruction des entérocytes.

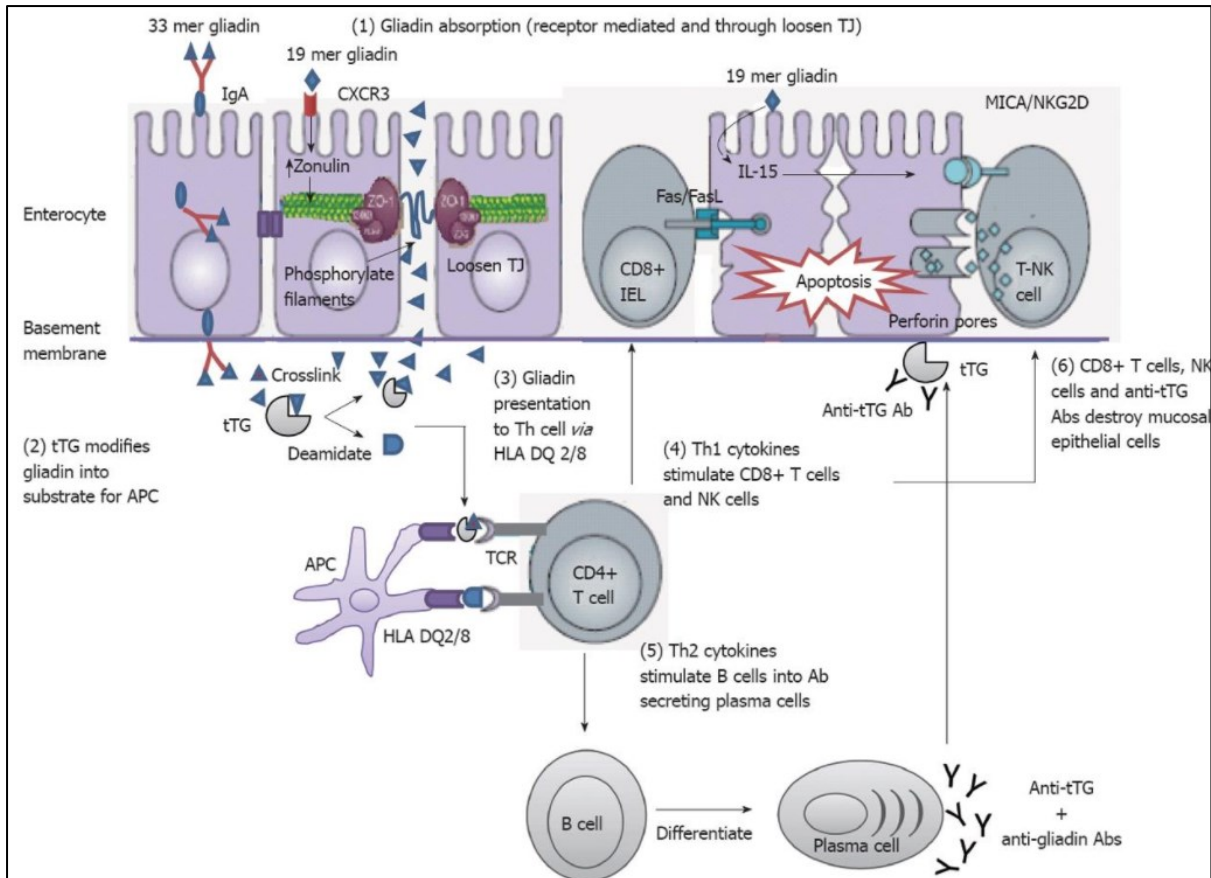


Illustration 31 Schéma synthétisant les mécanismes immunologiques impliqués dans la maladie cœliaque (105). En (1), entrée de gliadine via les voies para- et transcellulaires. En (2), désamination de la gliadine par la transglutaminase tissulaire. En (3), présentation de gliadine (désaminée ou liée à la transglutaminase tissulaire) aux lymphocytes CD4+ via HLA-DQ2 et DQ8. En (4), sécrétion de cytokines par les lymphocytes Th1 stimulant les CD8+ intra-épithéliaux et les cellules *Natural Killer*. En (5), sécrétion de cytokines par les lymphocytes Th2 stimulant les lymphocytes B se différenciant en plasmocytes sécrétant d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase tissulaire. En (6), destruction des entérocytes par action des CD8+, des cellules NK et des anticorps anti-tTG.

2.2.3 Manifestations et formes cliniques

Les formes cliniques que peut prendre la maladie cœliaque sont très nombreuses et très diverses. La compréhension des tableaux cliniques au cours des dernières années a permis de préciser la classification de ces formes pour uniformiser l'usage des termes les plus justes et tenter d'en faire un consensus. D'après le groupe de travail réuni à Oslo en 2012 (classification d'Oslo), on considère alors qu'il existe cinq formes de maladie cœliaque, en fonction de la clinique, de l'aspect des villosités et de la sérologie (65). On peut se référer au modèle de l'iceberg déjà évoqué en 2.2.1.1 (Illustration 24).

Les formes symptomatiques

Elles sont caractérisées par la présence de symptômes, qu'ils soient gastro-intestinaux ou extra-intestinaux. Les symptômes gastro-intestinaux regroupent la diarrhée chronique mais aussi la constipation, les vomissements, les ballonnements et les flatulences pouvant être accompagnés d'une distension abdominale et de douleurs au ventre. Les signes extra-intestinaux sont extrêmement variés et englobent la fatigue chronique, l'anémie, l'anorexie, la perte de poids, les douleurs articulaires et musculaires, l'alopécie, l'ostéopénie/ostéoporose, l'aménorrhée et la stomatite aphteuse récidivante (96,106).

Les formes symptomatiques dites classiques présentent des signes de malabsorption ; diarrhée, stéatorrhée, perte de poids, pour lesquels des retards de croissance peuvent alors être présents. La malabsorption est le résultat de lésions de la muqueuse (perte de surface d'absorption et d'enzymes) entraînant une baisse d'absorption des vitamines liposolubles, du fer, de la vitamine B12 et de l'acide folique (91). Les jeunes enfants auront aussi un faible appétit, des changements d'humeur, de l'irritabilité et une léthargie.

Les formes symptomatiques non classiques sont dépourvues de signes de malabsorption.

Les patients souffrant de formes symptomatiques présentent donc des symptômes gastro-intestinaux et/ou extra-intestinaux avec ou sans signe(s) de malabsorption (formes symptomatiques classiques ou non), et une atrophie villositaire observable sur biopsie ainsi qu'une sérologie positive (anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase tissulaire). Les termes typiques et atypiques sont encore employés mais ils ne devraient plus être utilisés d'après le consensus d'Oslo (65).

Les formes asymptomatiques

Appelées encore parfois silencieuses, ou bien infracliniques, les formes asymptomatiques présentent des anomalies histologiques et sérologiques sans manifester de signes cliniques ; elles se situent en-dessous du seuil de détection clinique. Ces patients sont généralement diagnostiqués par des dépistages soit de

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

personnes à hauts risques soit de personnes incluses dans des essais ou études cliniques.

Les formes potentielles

Chez les patients présentant une forme potentielle de la maladie cœliaque, les tests sérologiques sanguins sont positifs tout en n'ayant aucun symptôme ni aucun signe d'atrophie villositaire dans l'intestin. Ils ont un risque accru de passer à une autre forme de la maladie plus tard au cours de leur vie.

Les formes réfractaires

Enfin, il existe des personnes chez qui les symptômes et signes de malabsorption et l'atrophie villositaire vont persister ou être récurrents malgré un régime sans gluten strict de plus d'un an. Actuellement, on reconnaît deux types de maladie cœliaque réfractaire selon la présence (> 20%) ou l'absence de lymphocytes intra-épithéliaux aberrants. Le type II est à haut risque de transformation en lymphome T intestinal associé aux entéropathies (*EATL* pour *Enteropathy Associated T cell Lymphoma*, en anglais). Les formes réfractaires de maladie cœliaque sont généralement diagnostiquées après 50 ans (91).

Le tableau ci-dessous (Tableau VII) résume les différentes formes de la maladie cœliaque ainsi que leurs caractéristiques cliniques, histologiques et sérologiques.

Tableau VII Tableau présentant les manifestations cliniques, histologiques et sérologiques des différentes formes de maladie cœliaque, d'après la classification d'Oslo (2012)

Formes	Signes cliniques	Atrophie villositaire	Sérologie (Anticorps présents)
Symptomatique	Oui	Oui	Oui
Classique	Oui (dont malabsorption)	Oui	Oui
Non classique	Oui (autre que malabsorption)	Oui	Oui
Asymptomatique	Non	Oui	Oui
Potentielle	Non	Non	Oui
Réfractaire	Oui (dont malabsorption)	Oui	Oui

En outre, la maladie cœliaque peut parfois s'accompagner de manifestations cutanées, comme la dermatite herpétiforme, neurologiques, comme l'ataxie liée au gluten, ou même de troubles bucco-dentaires. Nous ne les détaillerons pas ici car nous avons fait le choix de nous intéresser essentiellement aux troubles liés au gluten d'ordre digestif.

2.2.4 Diagnostic

Le diagnostic de la maladie cœliaque est réalisé par analyses sérologique (prise de sang) et histologique (sur biopsie), pour détecter les auto-anticorps et une potentielle atteinte de la muqueuse intestinale.

2.2.4.1 Qui tester ?

Le tableau ci-dessous (Tableau VIII) présente, d'après la *guideline* de l'ESsCD parue en 2019, les indications pour procéder à un dépistage de la maladie cœliaque (91).

Tableau VIII Tableau résumant les situations cliniques nécessitant un diagnostic de maladie cœliaque (91)

Situations où la sérologie est indiquée ; la biopsie n'est nécessaire que lorsque la sérologie est positive	Situation où l'endoscopie et la biopsie est nécessaire même si la sérologie est négative
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de l'intestin irritable - Transaminases hépatiques élevées autrement inexplicables - Symptômes gastro-intestinaux chroniques sans antécédents familiaux de maladie cœliaque ou antécédents personnels de maladie auto-immune - Colite microscopique - Thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow - Ostéopénie/ ostéoporose - Ataxie ou neuropathie périphérique inexplicée - Ulcérations aphteuses récurrentes/défauts de l'émail dentaire - Infertilité, fausse couche récurrente, ménarche tardive, ménopause précoce - Syndrome de fatigue chronique 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée chronique (non sanglante) - Diarrhée avec signes de malabsorption, en particulier perte de poids - Anémie ferriprive en l'absence d'autres causes - Symptômes gastro-intestinaux avec antécédents familiaux de MC - Symptômes gastro-intestinaux chez un patient atteint d'une maladie auto-immune ou d'un déficit en IgA - Retard de croissance chez les enfants

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

<ul style="list-style-type: none">- Pancréatite aiguë ou chronique après exclusion d'autres causes connues- Epilepsie, maux de tête, y compris migraines, troubles de l'humeur ou trouble déficitaire de l'attention/trouble cognitif- Hyposplénisme ou asplénie fonctionnelle- Psoriasis ou autres lésions cutanées que la dermatite herpétiforme- Syndrome de Down ou de Turner- Hémosidérose pulmonaire- Néphropathie à IgA	<ul style="list-style-type: none">- Dermatite herpétiforme prouvée par biopsie cutanée- Patient présentant des résultats de vidéocapsule évocateurs d'une atrophie villositaire- Iléo(colo)stomie à haut débit inexplicée
--	---

Cette *guideline* recommande également de dépister les membres asymptomatiques au premier degré de la famille d'un patient cœliaque, avec un typage HLA. En outre, les patients souffrant de diabète de type 1 devraient également être dépistés.

2.2.4.2 Analyses hématologiques et de biochimie sanguine

On peut suspecter une maladie cœliaque au cours d'un contrôle hématologique de routine. En effet, dans les formes classiques, on constate souvent de faibles taux sériques d'hémoglobine, d'albumine, de calcium, de potassium, de magnésium ou de phosphore. De plus, la plupart des patients présentent une anémie microcytaire ferriprive avec de faibles taux en ferritine. Il se peut aussi que l'on trouve des niveaux élevés en phosphatase alcaline osseuse avec une carence en vitamine D3 chez les patients souffrant de maladie cœliaque s'exprimant par une ostéopénie/ostéoporose. Une augmentation des transaminases peut également être un signe évocateur (107).

2.2.4.3 Sérologie

Pour établir le diagnostic de maladie cœliaque, plusieurs tests sérologiques ont été ou sont utilisés. Ils font quasiment tous appel à la méthode ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Assay*) indirecte : on détecte la présence d'anticorps et on les dose. Les anticorps produits par les patients souffrant de maladie cœliaque appartiennent aux classes des IgA et des IgG. Leur présence est dépendante de l'ingestion de gluten et ces tests doivent donc, pour être significatifs, être effectués chez des personnes en

consommant. Les tests de détection des IgG sont trompeurs et révèlent de nombreux faux positifs, à l'exception des IgG anti-peptide déamidé de la gliadine et IgG anti-transglutaminase tissulaire. Ces derniers sont recommandés lorsque le patient présente un déficit en IgA totaux, ce qui affecte 2 à 3% des malades cœliaques. Il existe également des patients souffrant de maladie cœliaque séronégatifs ; d'où l'intérêt de compléter le diagnostic par des biopsies sur endoscopie (91,97,107,108).

Anticorps anti-gliadine (AAG)

Le dosage des anticorps anti-gliadine a été le premier test mis au point dans les années 1980. Utilisé pendant des décennies, il n'est aujourd'hui plus recommandé et a été remplacé par d'autres tests notamment à cause de sa faible spécificité et sensibilité (91,97).

Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTG) et anti-endomysium (anti-EMA)

L'arrivée des tests détectant les auto-anticorps, d'abord contre la réticuline puis l'endomysium et enfin la tTG ont permis d'avoir des tests très sensibles et spécifiques de la maladie cœliaque. Les tests détectant les IgA anti-EMA sont les plus spécifiques et les tests IgA anti-tTG sont les plus sensibles (Tableau IX).

Ainsi, la détection sanguine d'IgA anti-tTG est le test initial unique recommandé à tout âge d'après l'ESsCD et l'ESPGHAN (*European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) (91,109). Les tests IgA anti-EMA peuvent être utilisés ensuite comme tests de confirmation notamment si le niveau de transglutaminase tissulaire est faible, mais ils sont assez coûteux.

Anticorps anti-peptide déamidé de la gliadine

C'est la dernière génération de tests pour la maladie cœliaque. On l'utilise préférentiellement (ou l'IgG-tTG) lorsque l'on détecte un taux d'IgA totaux insuffisants, au cours du diagnostic et du suivi (91).

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

Tableau IX Tableau regroupant la sensibilité et la spécificité des tests sérologiques de diagnostic de la maladie cœliaque, avec en bleu le test unique recommandé (91)

Antigène	Type d'anticorps	Sensibilité en %, (intervalle)	Spécificité en %, (intervalle)
Gliadine	IgA	85 (57–100)	90 (47–94)
	IgG	80 (42–100)	80 (50–94)
Endomysium	IgA	95 (86–100)	99 (97–100)
	IgG	80 (70–90)	97 (95–100)
Transglutaminase tissulaire	IgA	98 (78–100)	98 (90–100)
	IgG	70 (45–95)	95 (94–100)
Peptide déamidé de la gliadine	IgA	88 (74–100)	90 (80–95)
	IgG	80 (70–95)	98 (95–100)

2.2.4.4 Endoscopie et histologie

Lorsqu'une maladie cœliaque est suspectée, le diagnostic se complète par des biopsies bulbo-duodénales prélevées par endoscopie (au moins quatre), et ce, même si l'aspect endoscopique du duodénum paraît normal, car un patient sur trois n'aura pas de caractéristiques endoscopiques typiques (91). On va évaluer l'atrophie villositaire, l'hyperplasie des cryptes, la hauteur des entérocytes (diminuée) et le pourcentage de lymphocytes intra-épithéliaux. La classification de Marsh (qui sera retravaillée par Oberhuber) décrit cinq stades (voir Illustration 32) :

- Stade 0 : muqueuse normale sans infiltration lymphocytaire
- Stade I : augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 lymphocytes pour 100 entérocytes)
- Stade II : lymphocytose intra-épithéliale et hyperplasie des cryptes
- Stade III : lymphocytose intraépithéliale, hyperplasie des cryptes et atrophie villositaire
 - o IIIa : atrophie villositaire partielle (les villosités sont émoussées et raccourcies)

- IIIb : Atrophie villositaire subtotala (les villosités sont clairement atrophiques, mais reconnaissables)
- IIIc : Atrophie villositaire totale (les villosités sont rudimentaires ou absentes ; la muqueuse ressemble à la muqueuse colique) (97).

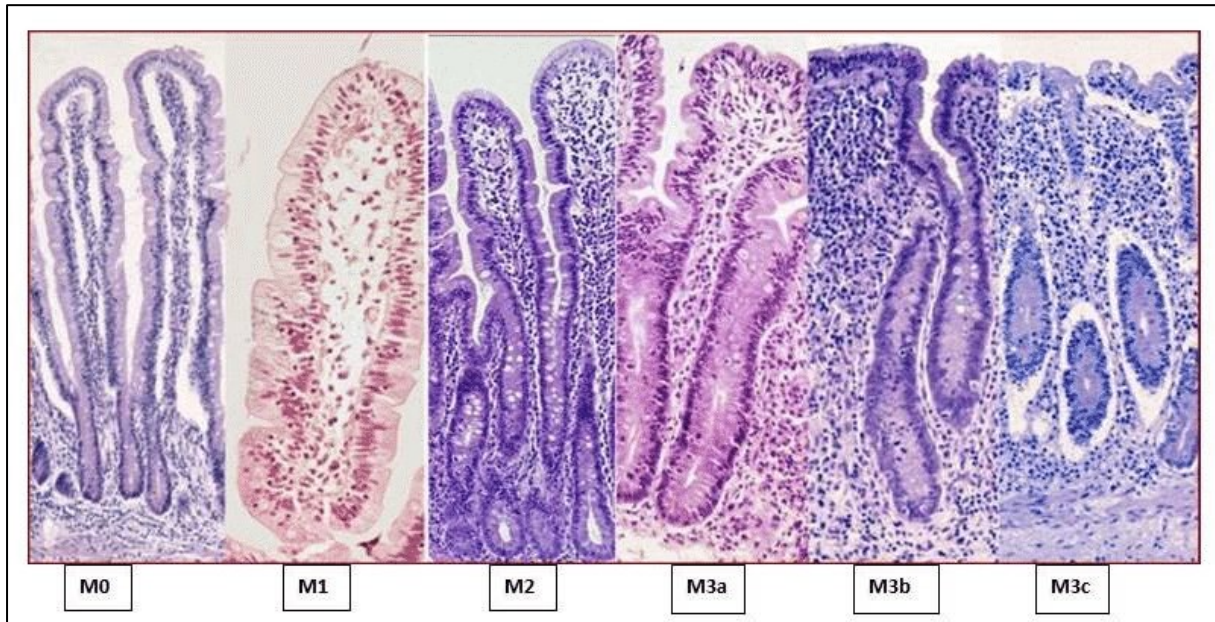


Illustration 32 Altération de la muqueuse intestinale dans la maladie coeliaque, classification de Marsh-Oberhuber, avec les différents stades décrits précédemment (112)

Chez l'enfant et l'adolescent, la biopsie peut être évitée si le patient présente des signes ou des symptômes évocateurs ainsi que des taux élevés d'anticorps anti-tTG (> 10 fois la limite supérieure à la normale). On complète alors le diagnostic par un dosage anti-EMA et un typage HLA (110).

2.2.5 Prise en charge et évolution

À l'heure actuelle, le seul traitement efficace existant pour traiter la maladie coeliaque est le régime sans gluten strict à vie (*GFD* en anglais pour *Gluten Free Diet*). Il permet à la fois de soulager la symptomatologie, de résorber les lésions de la muqueuse et de prévenir des complications de la maladie coeliaque (hyposplénisme, lymphome et adénocarcinome de l'intestin grêle, par exemple) (97).

Les patients doivent être correctement informés pour savoir éviter les produits alimentaires contenant du blé (dont épeautre et Kamut®), du seigle, ou encore de l'orge, ainsi que les aliments contaminés qui ne contiennent normalement pas de

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

gluten comme le maïs, le riz *etc.* Seuls quelques patients sont sensibles à l'avoine et développent des symptômes ou des altérations de la muqueuse intestinale lorsqu'ils en consomment. Il faut être prudent si l'on souhaite l'introduire dans l'alimentation du patient. Il est recommandé d'être accompagné par un diététicien formé à la prise en charge de la maladie cœliaque. Des compléments vitaminiques peuvent être prescrits pour corriger les éventuelles carences liées à la malabsorption (B12, folates, fer) ; on recommande également d'avoir une alimentation riche en fibres (91,107).

Le patient devrait être revu par son gastro-entérologue à 3 ou 4 mois, 6 mois, à 12 mois puis tous les 1 à 2 ans. À ces différents moments, celui-ci va évaluer l'adhésion au régime sans gluten et les symptômes et/ou prescrire une sérologie et une endoscopie. C'est également ces visites de contrôle qui vont permettre de mettre en évidence les formes réfractaires de maladie cœliaque (91).

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont actuellement à l'étude. On peut envisager notamment des traitements :

- capables de séquestrer le gluten pour éviter qu'il soit dégradé en peptides immunogènes ou alors des peptidases qui pourraient dégrader ces mêmes peptides
- bloquant l'entrée du gluten à travers l'épithélium et augmenter la perméabilité intestinale, comme des inhibiteurs de la zonuline (larazotide)
- inhibiteurs de transglutaminase tissulaire 2
- permettant de regagner la tolérance immunitaire vis-à-vis du gluten
- d'immunothérapie anti-IL-15
- utilisant les probiotiques pour améliorer l'homéostasie intestinale (111).

En outre, des céréales modifiées (soit par sélection soit par biotechnologie) pourraient être développées pour muter ou faire taire les séquences immunogènes (97).

2.3 La sensibilité au gluten non cœliaque

La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) n'a été que récemment ajoutée à la famille des troubles liés au gluten. On l'évoque quelques fois en 1980 et en 2000 mais c'est seulement depuis les quinze dernières années qu'elle devient vraiment un sujet d'intérêt (96). Avec des symptômes proches de ceux de la maladie cœliaque, de l'allergie au blé, ou encore du syndrome de l'intestin irritable (SII) – appelé aussi syndrome du côlon irritable (SCI) –, il peut être difficile de poser le diagnostic, surtout qu'il n'existe toujours pas de marqueurs spécifiques à ce jour. Des études supplémentaires dans les années à venir seront nécessaires pour mieux comprendre cette atteinte, dont l'étiologie et la physiopathologie ne sont pas encore clairement élucidées.

2.3.1 Epidémiologie et facteurs de risque

2.3.1.1 Prévalence

La SGNC est un trouble dans lequel l'ingestion de gluten déclenche des symptômes intestinaux et extra-intestinaux, en l'absence de maladie cœliaque et d'allergie au blé, d'après les définitions de plusieurs conférences internationales (65,93,112).

La prévalence de la SGNC dans la population mondiale reste pour l'heure inconnue par manque de marqueurs diagnostiques spécifiques (113). Dans certaines régions du monde, des études épidémiologiques basées sur des enquêtes ont estimé la prévalence autodéclarée de ce trouble lié au gluten. Celles-ci sont en général réalisées par le biais de plateformes en ligne, d'envoi de questionnaires ou d'entretiens en face à face et selon les critères suivants : réactions indésirables autodéclarées au gluten ou au blé, absence d'autodiagnostic de maladie cœliaque ou d'allergie au blé et enfin, adhérence à un régime sans gluten (114). En Australie, les données obtenues après deux enquêtes (1294 personnes interrogées) réalisées en 2015 et 2018, évaluent la prévalence autodéclarée de la SGNC à 14% (115). En Amérique du Sud, cette dernière varie de 0,49 à 6% d'après sept enquêtes réalisées entre 2015 et 2020 dans sept pays différents. Ces valeurs sont supérieures aux estimations des taux de prévalence de maladie cœliaque et d'allergie au blé. L'hétérogénéité de prévalence auto-déclarée de SGNC entre Australie et Amérique latine peut être attribuée à la fois

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

aux caractéristiques propres des enquêtes (population cible, instruments pour la collecte des données et surtout critères pour définir la SGNC, *etc.* qui ne font pas encore l'objet d'un consensus) et à des aspects socio-économiques, alimentaires et culturels. Ainsi, ces estimations de prévalence autodéclarée doivent être interprétées avec prudence (114).

2.3.1.2 Facteurs de risque

Un certain nombre de facteurs de risque potentiels de SGNC ont été documentés mais des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir lesquels sont effectivement prédisposants. Pour l'heure, il semble que les haplotypes HLA-DQ2 et DQ8, prédisposant à la maladie cœliaque, n'ont aucun impact sur le déclenchement de la SGNC et il semble aussi qu'il n'y ait pas de notion d'hérédité. Ce trouble lié au gluten serait plus fréquent chez les femmes que chez les hommes et serait associé dans 25% des cas à des maladies auto-immunes dont les thyroïdites auto-immunes sont les plus fréquentes (91,116). Certaines études ont également tenté de montrer que la SGNC serait associée à des troubles neurologiques, des troubles de l'alimentation et des réactions indésirables aux aliments, à une entérite microscopique, ou serait plus fréquente chez des personnes ayant des parents souffrant de maladie cœliaque. Ces derniers facteurs de risque potentiels restent à débattre (114).

2.3.2 Mécanisme physiopathologique

Le mécanisme physiopathologique de la SGNC n'a pas encore été clairement élucidé et reste mal compris. Les données actuelles montrent que les peptides de gliadine seraient effectivement les déclencheurs de cette atteinte, via des interactions avec les *toll-like* récepteurs de type 2 et 4 (TLR-2 et TLR-4). Cependant, d'autres composants du blé, les inhibiteurs d' α -amylase/trypsine (ATIs) seraient capables d'induire des réponses immunitaires en stimulant également les TLR-4. Ces protéines de faible poids moléculaire, agissant comme pesticides naturels dans les graines de plantes, sont très résistantes à la dégradation par les protéases gastrointestinales. De plus, un groupe de glucides appelé FODMAP – pour *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols* sont mal absorbés dans l'intestin grêle. Ils comprennent le fructose, le lactose, le glucose, les polyols, les fructanes et les galacto-oligosaccharides. Ces deux derniers sucres sont les principaux composants

glucidiques du blé mais aussi du seigle ; les céréales sans gluten en sont pauvres. Leur activité osmotique ainsi que leur fermentescibilité peut entraîner une production importante de gaz au niveau du côlon et ainsi être à l'origine de symptômes gastrointestinaux dans le syndrome de l'intestin irritable, mais certainement aussi dans la SGNC. (112,114,117). Certaines sources suggèrent d'ailleurs que cette dernière serait en fait un sous-groupe de SII plutôt qu'une entité propre. Le Tableau X regroupe les principales sources de FODMAP.

Ainsi, le gluten n'étant probablement pas le seul responsable de ce trouble, certains auteurs estiment que la dénomination « sensibilité au blé non cœliaque » serait plus appropriée ; cependant celle-ci a le défaut de ne plus inclure le seigle ou l'orge, céréales contenant aussi du gluten, à l'origine des symptômes (113,117).

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

Tableau X Principales sources de FODMAP (117)

FODMAP	Fructose (haute teneur)	Lactose	Oligosaccharides (fructanes et galactanes)	Polyols
Aliments riches en FODMAP	<p>Fruits : pommes, poires Nashi, pêches Clingstone, mangue, pois mange-tout, pastèque, fruit en conserves (dans jus naturel)</p> <p>Miel</p> <p>Edulcorants : fructose, sirop de maïs à haute teneur en fructose</p> <p>Fruits secs, jus de fruits</p>	<p>Lait : vache, chèvre et brebis</p> <p>Yaourt</p> <p>Fromages frais et fromages à pâte molle</p>	<p>Légumes : artichauts, asperges, betterave, choux de Bruxelles, brocoli, autres choux, fenouil, ail, poireau, gombo, oignons, pois, échalotes</p> <p>Céréales : blé, seigle, en grande quantité (pain, pâte, biscuits, crackers...)</p> <p>Légumineuses : pois chiches, lentilles, haricots rouges, haricots cuits</p> <p>Fruits : pastèque, atte, pêches blanches, ramboutans, kaki</p>	<p>Fruits : pommes, abricots, cerises, longan, litchis, poires Nashi, pêches, pruneaux, prunes, pastèque</p> <p>Légumes : avocat, chou-fleur, champignons, pois mange-tout</p> <p>Edulcorants : sorbitol (420), mannitol (421), xylitol (967), maltitol (965), isomalt (953), etc.</p>

Dans la physiopathologie, il y aurait un rôle prédominant de la réponse immunitaire innée même si le système immunitaire adaptatif agit de manière concomitante. Le schéma ci-après (Illustration 33) présente le mécanisme potentiel de la SGNC.

Comme déjà évoqué en 2.2.2.2, les peptides de la gliadine se lient aux récepteurs CXCR3 de l'épithélium intestinal, ce qui engendre une libération de zonuline responsable d'une augmentation de la perméabilité intestinale par ouverture des jonctions serrées entre les entérocytes. Une dysbiose pourrait également expliquer des dysfonctionnements de la barrière intestinale, accompagnée d'une diminution du butyrate (acide gras à chaîne courte produit par la fermentation des glucides dans l'intestin), de l'augmentation des niveaux de FABP2, protéine de liaison aux acides gras intestinaux, ainsi que d'un faible taux en phosphatase alcaline. Ainsi, l'entrée de produits microbiens (LPS pour lipopolysaccharides, flagelline) ou alimentaires (peptides de gliadine, ATIs) dans la *lamina propria* serait facilitée. Différentes interactions auraient alors lieu :

- Interaction entre peptide de gliadine et TLR-2 et 4 des macrophages ce qui conduirait à une libération de cytokines pro-inflammatoires (dont CXCL10, TNF- α et GM-CSF) ;
- Interaction entre ATIs/LPS et complexe TLR-4-MD2-CD14 des cellules dendritiques entraînant également une libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-8, IL-15 et MCP-1) activant la réponse immunitaire adaptative via les lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes T.

Les cytokines pro-inflammatoires entraîneraient le recrutement de mastocytes, cellules dendritiques, granulocytes et polynucléaires éosinophiles dans la *lamina propria*, déclenchant une inflammation locale. En outre, les produits microbiens rejoindraient la circulation sanguine aboutissant à une réponse immunitaire systémique : hausse du taux sérique d'anticorps, dont IgG anti-gliadine, IgG ou IgM anti-flagelline, et augmentation de la quantité sérique de zonuline et de FABP2. Enfin, la fermentation des FODMAP ainsi que leur activité osmotique favoriseraient la distension luminale de l'intestin, à l'origine de ballonnements et de troubles gastrointestinaux, mais également neuropsychiatriques via les mécanorécepteurs intestinaux et le système nerveux entérique (91,113,114,117).

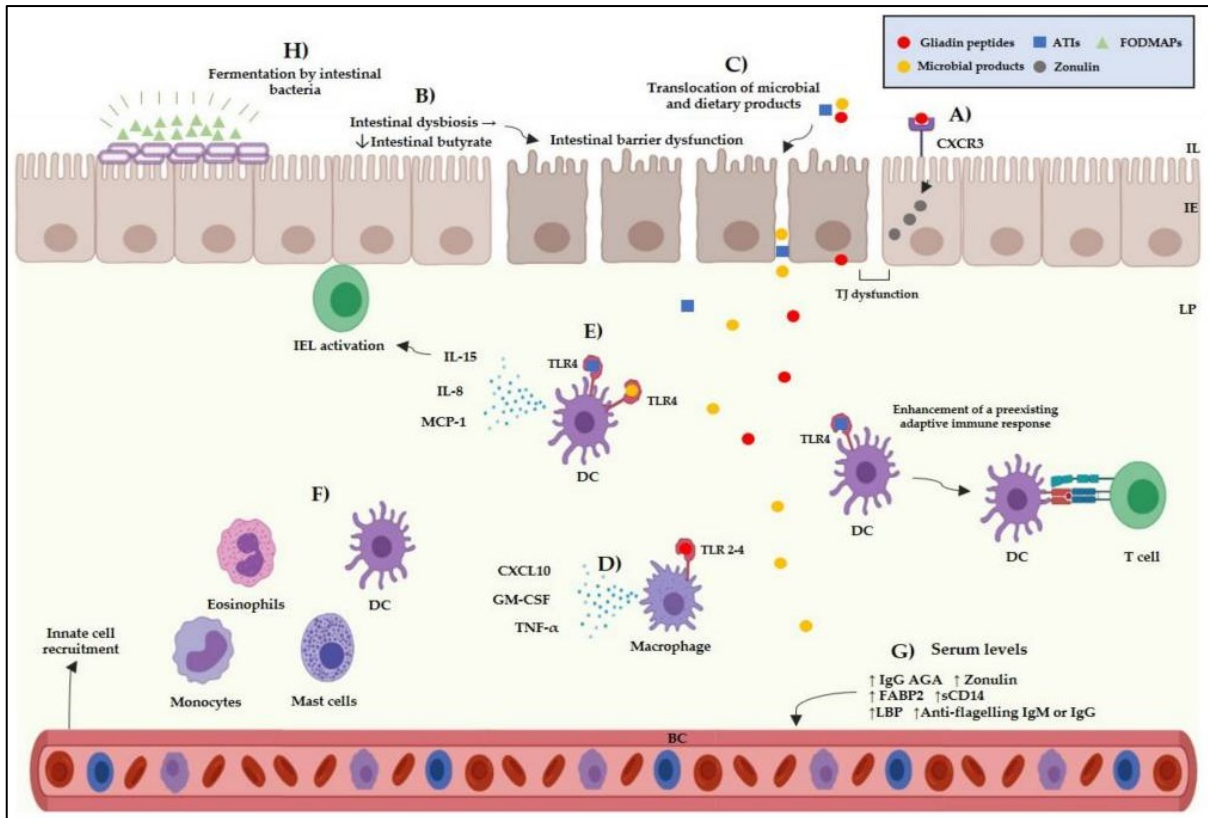


Illustration 33 Schéma synthétisant les mécanismes potentiels impliqués dans la SGNC (117). En A), L'entrée de peptides de gliadine via les récepteurs CXCR3 entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale. En B), une dysbiose à l'origine de la baisse du taux de butyrate et d'un dysfonctionnement de la barrière intestinale. En C), l'entrée de produits microbiens et alimentaires favorisée par l'ouverture des jonctions serrées due au A). En D), interaction entre peptides de gliadine et TLR-2 et 4, libération de cytokines pro-inflammatoires. En E), interaction entre LPS/ATIs et TLR-4, libération de cytokines pro-inflammatoires, activation des IEL et lymphocytes T. En F), recrutement de leucocytes de la lignée myéloïde entraînant une inflammation locale. En G), réponse immunitaire systémique avec augmentation des taux sériques d'anticorps notamment. En H), fermentation des FODMAP par le microbiote intestinal, à l'origine de signes gastrointestinaux.

Les preuves actuelles montrent que la SGNC et sa pathogénèse impliquent des changements au niveau intestinal (inflammation, dysbiose, altération de la perméabilité) avec une entrée favorisée de produits microbiens et alimentaires et une activation des systèmes immunitaires inné et adaptatif ; les peptides de gliadine, les ATIs et les FODMAP joueraient un rôle individuellement ou en combinaison.

2.3.3 Manifestations cliniques

Les symptômes de la SGNC apparaissent en quelques heures à quelques jours après l'ingestion de gluten. Ils s'améliorent avec une suppression du gluten et réapparaissent avec sa réintroduction. Les symptômes digestifs ressemblent à ceux du syndrome du côlon irritable, de l'allergie alimentaire au blé et de la maladie cœliaque mais ne comprennent pas de malabsorption ni de malignité (91).

On observe une combinaison de symptômes digestifs comme des douleurs abdominales, des ballonnements, des nausées, une irrégularité du transit, et des diarrhées en alternance ou non avec de la constipation, et de manifestations systémiques ou même des troubles du comportement avec : fatigue, maux de tête, « esprit brumeux », engourdissements (jambes, bras), douleurs musculaires ou articulaires (type fibromyalgie), stomatite aphteuse, anémie, dermatite ou éruption cutanée, anxiété ou encore dépression (112,113).

2.3.4 Diagnostic

À l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueurs biochimiques, immunologiques ou histologiques sensibles et spécifiques à la SGNC bien qu'un certain nombre ait déjà été proposé (taux sériques de cytokines ou d'anticorps, éosinophiles, lymphocytes T intraépithéliaux ou auxiliaires, mastocytes, ...). Ainsi, on établit un diagnostic d'exclusion d'allergie au blé et de maladie cœliaque. Il est à considérer chez les patients avec un régime contenant du gluten, qui présentent toujours des symptômes intestinaux et extra-intestinaux – s'aggravant après avoir consommé des aliments riches en gluten – malgré des marqueurs sérologiques normaux (allergie au blé et maladie cœliaque) (91). De plus, la Société Française d'Allergologie met en garde contre l'utilisation des dosages d'IgG anti-aliments pratiqués en routine. Ces anticorps sont produits de façon normale suite au passage de fractions protéiques d'aliments non complètement dégradés au travers de la barrière intestinale ; ils sont le reflet des habitudes alimentaires du sujet. La plupart du temps très onéreux (centaines d'euros), ces tests ne permettent pas de diagnostiquer une SGNC et font prendre du retard quant au décèlement d'une atteinte sérieuse. Ils devraient être réservés à des fins de recherche (118,119).

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

En 2014, une réunion internationale sur les troubles liés au gluten s'est tenue à Salerne (Italie). Durant celle-ci, les experts ont tenté d'établir un consensus sur un protocole diagnostique, permettant de confirmer le diagnostic d'exclusion. Il s'agit de mettre en place une surveillance standardisée du patient durant une phase d'élimination du gluten et une phase de réintroduction. Le protocole de Salerne comprend deux étapes : une première étape consistant à tester la réponse à un régime sans gluten et une deuxième étape dite de provocation (Illustration 34) (114,120).

L'étape 1 consiste en une suppression du gluten du régime du patient en consommant depuis au moins six semaines. Cela se déroule pendant six semaines et un questionnaire portant sur un à trois symptômes principaux, choisis par le patient, et leur intensité notée de 1 à 10 est rempli hebdomadairement (Annexe 1). Une réponse significative au régime sans gluten est une baisse d'au moins 30% du score initial d'intensité d'au moins un des symptômes et ce pendant au moins 50% du temps d'observation. Si on n'observe pas d'amélioration après six semaines de *GFD*, le diagnostic de SGNC est écarté et d'autres atteintes doivent être envisagées (SII, notamment).

L'étape 2 consiste en un test de provocation, idéalement en double aveugle avec croisement ; le patient doit avoir au préalable supprimé toute trace de gluten pendant au moins quatre semaines. Les critères de Salerne recommandent une dose de 8 grammes de gluten administrée pendant 7 jours ; l'évaluation est réalisée quotidiennement. On cherche encore pour l'heure le « véhicule » de gluten le mieux adapté ; les gélules de gélatine sont déconseillées. Un régime sans gluten est mis en place pendant les 7 jours suivants, avant d'entreprendre le second test croisé. À la fin de cette étape, comme à la fin de l'étape 1, un résultat négatif doit conduire à la recherche d'autres causes comme un SII, une dysbiose *etc.*

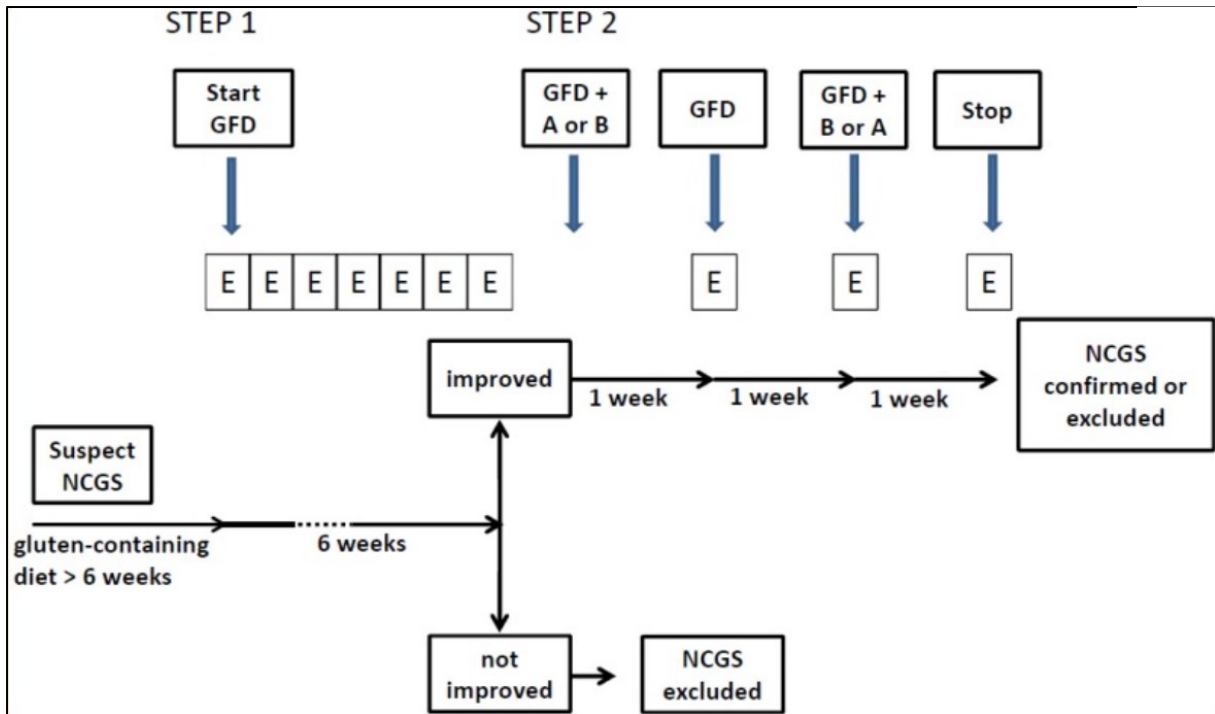


Illustration 34 Organigramme synthétisant le processus de diagnostic d'après le consensus de Salerne (123) E : évaluation (réalisée hebdomadairement à l'étape 1 et quotidiennement à l'étape 2), A : produit A (gluten ou placebo), B : produit B (gluten ou placebo)

Ce protocole présente toutefois des limites à être utilisé en pratique. Il arrive souvent que les patients s'autodiagnostiquent et soient déjà sous régime sans gluten ; cela peut fausser les évaluations et analyses (cliniques et biologiques) et les patients peuvent être ainsi réfractaires à l'idée d'en réintroduire au moment des tests de provocation (114). Un groupe de travail de la société allemande d'allergologie déclare même que le diagnostic de SGNC est inapproprié en raison d'un manque de critères validés et de biomarqueurs, de la non-évidence du gluten comme seul déclencheur, et de nombreuses variables lors d'un *GFD* compliquant l'évaluation des symptômes ; « un régime pauvre en gluten peut, selon les choix alimentaires (c'est-à-dire s'il est riche en légumes avec fibres solubles), induire des effets digestifs physiologiques et modifier le temps de transit intestinal indépendamment de la teneur en gluten » (121). En outre, les études sur la SGNC utilisant des tests de provocation au gluten ne respectent pas les critères établis par les experts à Salerne : le type de véhicule, la quantité de gluten, le placebo ou encore les durées différent d'une étude à l'autre ce qui complique la comparaison des résultats. On rapporte aussi que 40% des patients présentent une réponse nocebo, ce qui peut surestimer la prévalence réelle de ce

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

trouble lié au gluten. De nouvelles réunions et de nouvelles recherches seront donc nécessaires dans les années à venir pour mieux uniformiser les méthodes d'études et de diagnostic de ce trouble lié au gluten.

2.3.5 Prise en charge et évolution

Le *GFD* est l'élément clef de prise en charge, car il permet de diminuer les symptômes intestinaux et extra-intestinaux. Cependant, il n'est toujours pas certain qu'il faille le suivre à vie et qu'un évitement strict des apports en gluten, plutôt qu'une simple réduction, est nécessaire pour faire régresser les symptômes. De par son grand nombre d'inconvénients, les cliniciens doivent peser le pour et le contre avant de prescrire un régime sans gluten. Certaines études suggèrent que l'on peut compléter ce dernier par un régime pauvre en FODMAP, pouvant améliorer encore davantage les symptômes. Mais celui-ci est associé à des apports moindres en anti-oxydants et en micronutriments, et les FODMAP améliorent aussi le métabolisme des lipides et l'absorption du calcium, et possèdent une activité prébiotique (bénéfique vis-à-vis de la croissance et de l'activité des bifidobactéries et les lactobacilles, notamment) ; la prescription de ce genre de régimes devrait ainsi être initiée et surveillée par un diététicien formé (122).

2.4 Synthèse

Comme nous avons pu le voir, bien que se chevauchant sur certains aspects cliniques, les troubles alimentaires liés au gluten diffèrent. Il est ainsi important de bien les cerner et les diagnostiquer afin de mettre en place la prise en charge adaptée. Le tableau ci-dessous (Tableau XI) résume et compare les principales caractéristiques de chaque atteinte. En outre, il arrive encore que les termes soient employés les uns à la place des autres et que la SGNC porte d'autres noms comme « sensibilité au gluten » ou « hypersensibilité au gluten non cœliaque ». Le consensus d'Oslo rappelle les définitions de chaque trouble lié au gluten, recommande la nomenclature, et déconseille le terme « intolérance » qui est trop ambigu et à l'origine de contradictions (65).

Tableau XI Tableau récapitulatif comparant les trois troubles alimentaires liés au gluten (114,119)

	Allergie au blé	Maladie cœliaque	SGNC
Prévalence	1% (IgE médiée)	1%	0,49-14%, pas d'estimation fiable
Prédisposition génétique	Antécédents familiaux d'atopie	HLA-DQ2/DQ8	Incertaine
Agent responsable	Protéines de blé : ATIs, protéine de transfert de lipides (LTP), gliadines, gluténines	Gliadines (blé) Sécalines (seigle) Hordéines (orge)	Gliadines, ATIs ? FODMAP ?
Mécanisme	IgE médiée ou non IgE médiée (EOE notamment)	Auto-immun (auto-anticorps anti-tTG et anti-EMA)	Immunité innée surtout, combinée à l'immunité adaptative
Manifestations cliniques	Nausées/vomissements, diarrhées, perte de poids, douleurs abdominales, anaphylaxie, urticaire, érythème, asthme, œdème	Forme symptomatique avec symptômes digestifs (diarrhées, ballonnements, douleurs, ...) avec ou sans malabsorption (carences, amaigrissement), et/ou extra-digestifs (ostéoporose, douleurs articulaires, fatigue, ...) Formes asymptomatique et silencieuse	Symptômes digestifs : douleurs abdominales, transit irrégulier, diarrhées, nausées Symptômes extra-digestifs : esprit brumeux, fatigue, dépression, douleurs articulaires et musculaires, stomatite aphteuse
Délai d'apparition des symptômes	Minutes à heures	Jours à semaines	Heures à jours
Diagnostic	Dosage IgE <i>Skin prick tests</i> Test de provocation orale Œsophagogastroduodénoscopie (pour la EOE)	Biopsie duodénale Sérologie : IgA anti-tTG et anti-EMA, IgA totaux	Exclusion d'allergie au blé et de maladie cœliaque + protocole de Salerne
Prise en charge	Régime sans blé jusqu'au gain de tolérance	Régime sans gluten à vie	Régime sans gluten (simple restriction ?) +/- pauvre en FODMAP ?

Chapitre 2 : Les désordres liés au gluten

Enfin, l'arbre décisionnel ci-dessous (Illustration 35) inspiré de Sapone et al. (93) permet de rappeler la démarche diagnostique.

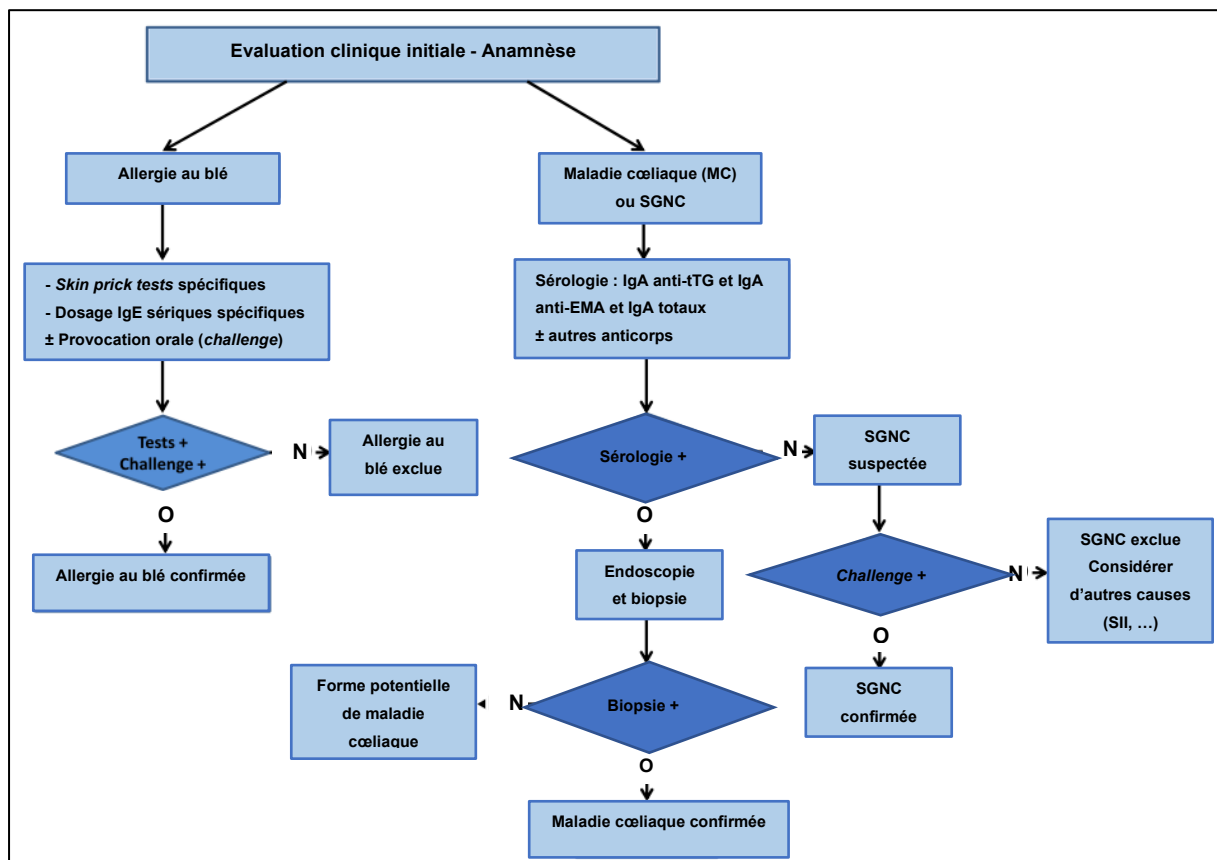


Illustration 35 Algorithme proposé pour le diagnostic des troubles alimentaires liés au gluten inspiré de Sapone et al. (93)

Chapitre 3 : Rôle du pharmacien d'officine

3.1 Controverses autour du gluten

Ces dernières années, avec l'augmentation de la prévalence des troubles alimentaires liés au gluten, la mode du sans gluten a trouvé continuellement de nouveaux adeptes, et ce, même auprès des personnes « saines ». Cela soulève de nombreuses questions : l'augmentation de la prévalence des *GRD* peut-elle être attribuée à une augmentation de la consommation de gluten ou y a-t-il d'autres paramètres ? En consomme-t-on davantage qu'autrefois ? Les blés modernes en contiennent-ils plus que les blés anciens ? Le *GFD* est-il bénéfique et sans risque pour la population générale ? Il paraît intéressant de chercher des réponses à ces interrogations pour mieux appréhender la prise en charge des patients à l'officine.

3.1.1 Evolution de notre consommation de blé et de gluten

En France, on observe une importante baisse de la consommation de pain qui passe de 900 g/jour/personne en 1900 contre 125 g/jour/personne environ aujourd'hui. On pourrait alors aisément considérer que nos apports journaliers en gluten ont également diminué dans ce sens. Cependant, notre consommation en produits céréaliers a grandement évolué et s'est diversifiée depuis le début du siècle dernier. En effet, les habitudes alimentaires ont changé et nous mangeons certes moins de pain traditionnel, mais davantage de pizzas, pâtes, pains, biscuits et gâteaux industriels, contenant eux aussi du gluten. De plus, il y a peu de données existantes, que ce soit sur les apports quotidiens en gluten, si ce n'est une étude datant de 1997 réalisée aux Pays-Bas, ou encore sur leur évolution (119,123).

En ce qui concerne l'évolution de la teneur en prolamines (protéines formant le gluten) des blés, plusieurs études ont comparé les compositions en protéines des blés modernes et des blés anciens. La plus récente, réalisée en Allemagne et publiée en 2020, a permis de caractériser 60 variétés de blés allemands. Ces derniers, datant de 1891 à 2010, ont été cultivés sur 3 années consécutives et ont été soumis aux mêmes conditions géographiques et climatiques. Contrairement à ce que l'on pourrait supposer, on constate une baisse de la teneur en protéines totales au fil des décennies. On observe par ailleurs une augmentation de la part de gluténines mais une baisse de la part en gliadines ainsi que du rapport gliadine/gluténine ; le

Chapitre 3 : Rôle du pharmacien d'officine

pourcentage de protéines de gluten reste donc inchangé. Les gluténines étant responsables des propriétés élastiques des pâtes, on peut suggérer que cette augmentation de teneur est le résultat des sélections liées aux critères de panification. La baisse de la teneur en protéines totales et de la part de gliadines remet en cause l'hypothèse que l'augmentation de la prévalence de maladie cœliaque et de SGNC pourrait être due à la consommation de blés modernes qui ne sont en fait pas plus riches en gluten que les plus anciens (124,125).

Plusieurs autres facteurs permettraient d'expliquer cette augmentation de prévalence de troubles liés au gluten. Pour compenser des teneurs en protéines trop faibles des blés cultivés, on peut utiliser la fertilisation azotée qui permet d'augmenter la teneur en gliadines ou bien utiliser du gluten vital comme additif afin de changer les propriétés des pâtes. D'autres modifications dans les procédés de pétrissage, de fermentation et de cuisson – qui ont beaucoup évolués depuis les années 1950 à cause de l'industrialisation des pratiques – peuvent avoir modifié la digestibilité des protéines. Les barèmes de cuisson ont notamment été diminués par souci d'économie et d'augmentation de rendement, et cela est susceptible d'influer le degré de dénaturation des protéines et donc de jouer sur leur digestibilité (119,125,126). Enfin, certains auteurs avancent également l'hypothèse que l'introduction de produits chimiques, dont les pesticides contenant des potentiels perturbateurs endocriniens, pourrait avoir impacté notre système immunitaire, rendant certains individus plus sensibles aux protéines des nouveaux cultivars de blé. Nos habitudes alimentaires actuelles, dont la malbouffe, ainsi que notre consommation d'antibiotiques (santé humaine et élevage) pourraient aussi être incriminées vis-à-vis de la modification du microbiote perturbant possiblement la barrière intestinale (127).

3.1.2 Le régime sans gluten en population générale

3.1.2.1 Règlementation des produits sans gluten

En France, le règlement d'exécution (UE) n°828/2014 de la commission du 30 juillet 2014 « relatif aux exigences applicables à la fourniture d'informations aux consommateurs concernant l'absence ou la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires » est entré en vigueur en juillet 2016 (128). Celui-ci définit les teneurs maximales en gluten dans les produits finis, les contraintes d'informations et

d'étiquetages ainsi que les mentions utilisables. Ces dernières sont au nombre de deux :

- la mention « sans gluten » ; les produits ainsi étiquetés doivent contenir moins de 20 milligrammes de gluten par kilogramme (20 ppm).
- la mention « à très faible teneur en gluten » ; elle est réservée aux produits en contenant moins de 100 milligrammes par kilogramme (100 ppm).

En plus de la mention « sans gluten », les fabricants ont la possibilité d'apposer le symbole de l'épi barré de l'AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten) inspiré de celui de l'AOECS (*Association Of European Coeliac Societies*) (illustration 36). Pour ce faire, il faut respecter la teneur maximale de 20 ppm et faire auditer le site de production au Standard AOECS (129).



Illustration 36 Les logos de l'AOECS et de l'AFDIAG (128)

Une enquête réalisée par la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF) et publiée en 2020, s'est intéressée à l'absence effective de gluten dans les produits se revendiquant comme tel et la façon de l'étiqueter. Elle a également permis le contrôle de la gestion des allergènes (contaminations croisées, hygiène) à tous les stades de la production jusqu'à la distribution. Celle-ci a mis en évidence que 10% des prélèvements effectués étaient non conformes ou à surveiller (211 visites de contrôles dans 185 établissements ; 111 échantillons de produits analysés). Cela met en évidence la nécessité d'une surveillance et d'un contrôle pour assurer la sécurité des patients contraints de supprimer totalement le gluten de leur alimentation. En outre, cette

enquête a également montré que d'autres mentions sont également utilisées. On retrouve notamment « je réduis mon gluten », « libre de gluten » ou encore « sans gluten ajouté ». Celles-ci ne sont pas réglementées et n'assurent pas un contrôle des contaminations croisées exigé par les seuils évoqués ci-dessus. Certaines prêtent à confusion et pourraient ainsi nuire à la santé des malades cœliaques (130).

3.1.2.2 Régime sans gluten en population générale : réel intérêt ou effet de mode ?

Alors que les patients cœliaques ou allergiques au blé rêveraient de pouvoir en consommer à nouveau, rien que de temps en temps, de plus en plus d'individus "sains" adoptent un régime sans gluten. Une croyance qui diabolise le gluten est notamment véhiculée par des revues populaires (magazines), des influenceurs ou encore des sportifs. Ces derniers, qui le suivent sans troubles liés au gluten, prônent des arguments d'augmentation des performances, de réduction des symptômes gastro-intestinaux ou de contrôle du poids. Une étude réalisée en 2015 a sondé, via un questionnaire, 942 athlètes non cœliaques ; 40% d'entre eux ont déclaré suivre un régime sans gluten au moins 50% du temps (131). Dans la continuité de celle-ci, une seconde étude réalisée en Australie la même année, a comparé les performances de 30 cyclistes après 7 jours de *GFD*, en essai randomisé en double aveugle. Aucun bénéfice sur le court terme n'a été observé vis-à-vis des performances ou des symptômes gastro-intestinaux de ces athlètes non cœliaques (132).

Malgré leur prix onéreux, les produits sans gluten voient leur palatabilité ainsi que leur appétence globale être améliorées, les gammes se diversifient, et les ventes augmentent. Ces dernières années, ce marché est devenu une industrie majeure. Le « sans gluten », qui était associé à la maladie, est aujourd'hui associé à la minceur et à la bonne santé. Le marketing et les emballages attirent le consommateur (119). Or, le régime sans gluten n'est pas recommandé en population générale car il n'y a pas de preuve de bénéfice à en suivre un sans trouble alimentaire lié au gluten. En plus de le considérer comme un fardeau socio-économique, certains auteurs sont préoccupés par l'aspect nutritionnel du *GFD*. En effet, comme c'est un régime restrictif, il pourrait conduire à des carences à moyen et long terme notamment en minéraux, en vitamines du groupe B et en fibres (125). En outre, plusieurs études rapportent qu'il

pourrait être un facteur de risque de syndrome métabolique. Les produits transformés sans gluten présentent des niveaux élevés en lipides, sucres, sel et graisses saturées (114,133). Cependant, cela est vrai pour les autres produits transformés et il est donc important de faire de l'éducation et de promouvoir un mode de vie sain, et ce quel que soit l'apport en gluten. L'intégration de céréales autres que le blé, l'orge et le seigle, et les hybrides tels que le Kamut® (blé khorosan), l'épeautre ou le triticales, et des légumineuses dans un *GFD* offre une grande diversité et une qualité nutritionnelle élevée (134).

Pour l'heure, aucun bénéfice n'a été prouvé par les études scientifiques sur l'intérêt d'un *GFD* en l'absence de trouble lié au gluten. En fin de compte, réduire ses apports en gluten ou consommer des produits sans gluten relève d'un choix alimentaire personnel. Cependant, avant de supprimer complètement le blé, il convient d'informer les consommateurs sur les risques de carences que cela peut occasionner et de conseiller des aliments alternatifs moins transformés.

3.2 Aide du pharmacien d'officine à la prise en charge

Le pharmacien étant un des professionnels de santé que l'on peut « consulter » le plus facilement, il se doit d'être informé pour répondre au mieux aux interrogations des patients. Son aide dans leur prise en charge peut se faire à différents niveaux : délivrance de conseils (nutrition, questions sur le gluten, prise en charge...), réorientation vers un spécialiste (allergologue ou gastroentérologue) si suspicion ou aggravation d'un trouble lié au gluten, recherche de la présence de gluten ou de blé dans les médicaments ou compléments alimentaires, ou encore délivrance d'autotest de dépistage de la maladie cœliaque.

3.2.1 Le blé et le gluten dans les produits pharmaceutiques

Le blé peut non seulement être présent dans les aliments mais également dans les médicaments et compléments alimentaires. Les patients souffrant d'une allergie alimentaire au blé ne doivent absolument pas prendre de médicaments en contenant ; cela figure dans les contre-indications des RCP de ces spécialités. Une recherche sur le site Thériaque permet de visualiser la liste des spécialités pour lesquelles le blé entre dans leur composition (Annexe 2 Comment obtenir la liste des médicaments contenant du blé et Annexe 3 Liste des spécialités contenant du blé (2022) (135) Les

Chapitre 3 : Rôle du pharmacien d'officine

différents excipients qui sont contenus dans des spécialités commercialisées obtenus à partir du blé sont l'amidon de blé (pouvant contenir du gluten), et l'amidon E1450 sodium octenyl succinate (135). Seul l'amidon de blé figure dans la liste des excipients à effet notoire (EEN) mise à jour par l'ANSM en janvier 2022 (Illustration 37 ci-dessous) (136).

Dénomination	Voie d'administration	Seuil	Informations de la notice
			sucre ou de diabète. Ce médicament peut être nocif pour les dents lorsqu'il est pris de manière prolongée (par exemple 2 semaines ou plus).
Sulfites, y compris métabisulfites Par exemple : E220 Anhydride sulfureux E221 sulfite de sodium E222 bisulfite de sodium E223 Métabisulfite de sodium E224 Métabisulfite de potassium E228 Bisulfite de potassium	Orale, Parentérale et Respiratoire	Zéro	Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales Peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.
Amidon de blé	Orale	Zéro	L'amidon de blé présent dans ce médicament contient du gluten, mais seulement à l'état de trace <considéré sans gluten>, et est donc considéré comme peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie coeliaque. Une <dose> ne contient pas plus de x microgrammes de gluten. Si vous avez une allergie au blé (différente de la maladie coeliaque), vous ne devez pas prendre ce médicament. [* La mention « considéré sans gluten » s'applique uniquement si la teneur en gluten dans l'amidon de blé est inférieure à 20 ppm.]
Graisse de laine	Topique	Zéro	Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

ANSM – Janvier 2022
Répertoire des médicaments génériques

www.ansm.sante.fr

Page 767 / 768

Illustration 37 Extrait de la liste des excipients à effets notoire, tirée du Répertoire des médicaments génériques de l'ANSM (édition janvier 2022), contenant l'amidon de blé et les informations concernant le gluten devant figurer dans les RCP et notices (135)

En ce qui concerne les patients atteints de maladie cœliaque qui doivent éviter strictement le gluten, ce dernier n'est pas un excipient en tant que tel. En effet, seule la mention « amidon de blé (contenant du gluten) » fait apparaître le gluten dans les RCP. Celui-ci provient d'une séparation incomplète d'avec l'amidon et il est présent sous forme de traces. Comme noté dans la colonne informations de l'illustration 37, du fait de la très faible teneur en gluten, la prise de ces médicaments est considérée comme sans danger pour les personnes atteintes de maladie cœliaque (contrairement à ce que l'on peut lire dans l'article sur les EEN du site Vidal (137)). Cette dernière ne figure par conséquent pas dans les contre-indications absolues contrairement à

l'allergie au blé. L'illustration 38 est un exemple de RCP condensé, regroupant toutes les informations utiles concernant le gluten et les mises en garde à ce sujet (138).

Fiche info	Résumé des caractéristiques du produit	Notice
PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit		
ANSM - Mis à jour le : 14/09/2021		
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ↴</p> <p>PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé</p>		
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ↴</p> <p>Pristinamycine (à 8000 UI/mg)..... 500,00 mg Pour un comprimé pelliculé.</p> <p>Excipient à effet notoire : amidon de blé (contenant du gluten) (voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>		
<p>4.3. Contre-indications ↴</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hypersensibilité à la pristinamycine, aux autres synergistines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</u> • Antécédent d'éruptions graves telles qu'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), un syndrome de Stevens-Johnson, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ou une vascularite, survenus après la prise de pristinamycine (voir rubrique 4.4). • Allergie au blé (autre que la maladie coeliaque). • Administration concomitante de pristinamycine et de colchicine (voir rubrique 4.5). • Allaitement (voir rubrique 4.6). 		
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ↴</p> <p>Amidon de blé (contenant du gluten)</p> <p>Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie coeliaque.</p> <p>Un comprimé ne contient pas plus de 70,0 microgrammes de gluten.</p> <p>Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie coeliaque) ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3).</p>		
<p>6.1. Liste des excipients ↴</p> <p><u>Silice colloïdale hydratée, dextrine blanche, gélatine, stéarate de magnésium, amidon de blé hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane.</u></p>		

Illustration 38 Extrait du RCP d'une spécialité avec la mention "amidon de blé (contenant du gluten), PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé (136)

3.2.2 Aide au diagnostic

Les pharmaciens sont autorisés à délivrer des autotests permettant soit :

- de renseigner une personne, qui consomme du gluten, sur la présence ou non de marqueurs biologiques de la maladie cœliaque; utilisés hors suivi médical, sans prescription ;
- d'évaluer le suivi d'un *GFD* en cas de maladie cœliaque déjà diagnostiquée et prise en charge ; pas de remboursement même dans ce cas.

L'ANSM³ rappelle que les autotests sont soumis au monopole pharmaceutique et que ceux que l'on peut acheter sur des sites internet (autres que des sites internet de pharmacies) ne sont pas forcément fiables ni même marqués CE. Elle donne également aux utilisateurs les recommandations présentées en Illustration 39 (139).

Recommandations de l'ANSM pour un bon usage des autotests vendus en pharmacie

- Utiliser uniquement des autotests marqués CE
- Acheter les autotests seulement dans les pharmacies d'officine ou sur leurs sites internet
- Bien lire et respecter la notice d'utilisation et rester vigilant au vu des résultats obtenus
- Ne pas hésiter à demander conseil à un professionnel de santé
- Signaler tout incident à l'ANSM : reactovigilance@ansm.sante.fr ou signalement-sante.gouv.fr

Illustration 39 Recommandations de l'ANSM pour un bon usage des autotests vendus en pharmacie (138)

Il existe l'autotest GLUTEN® de deuxième génération des laboratoires AAZ (Illustration 40) ou encore le test Exacto® Gluten du laboratoire Biosynex. Ce dernier détecte seulement les anticorps anti-gliadine et cela n'est plus recommandé (140). Le premier est un test multiplex permettant de détecter les anticorps IgA anti-transglutaminase tissulaire et un éventuel déficit en IgA totales à partir d'une goutte de sang (141). C'est ainsi le seul autotest disponible en France qui correspond aux

³ L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public qui a pour principale mission, l'évaluation des risques sanitaires présentés par les médicaments et produits de santé destinés à l'être humain.

critères et recommandations actuels de diagnostic sérologique vus en 2.2.4.3. Un autotest négatif ne permet pas de conclure sur une absence de maladie cœliaque tout comme un test positif doit être confirmé par des examens complémentaires interprétés par un gastro-entérologue (142).



Illustration 40 Autotest GLUTEN® 2^{ème} génération, commercialisé par le laboratoire AAZ, qui respecte les critères diagnostiques de l'ESPGHAN (140)

En outre, il n'existe pas d'autotest permettant de dépister les allergies au blé ou la sensibilité au gluten non cœliaque. Comme déjà évoqué en 2.3.4, cette dernière n'a d'ailleurs toujours pas de marqueur spécifique et les tests de dosages d'IgG anti-aliments, souvent onéreux, ne sont pas non plus recommandés.

3.2.3 Conseils pour suivre un régime sans gluten

Comme nous l'avons déjà évoqué, un régime alimentaire sans blé ou sans gluten peut, si le patient choisit de consommer des produits transformés, s'avérer riche en sucres, sel et graisses saturées et peut conduire à des carences.

Le patient cœliaque ou sensible au gluten non cœliaque aura très certainement été éclairé au préalable par son gastroentérologue sur les céréales autorisées et interdites. Le pharmacien peut tout de même lui rappeler la liste (Tableau XII) s'il a un doute, et peut-être lui faire découvrir la grande diversité d'alternatives aux céréales traditionnelles.

Tableau XII Aliments végétaux autorisés et interdits dans un régime sans gluten (134)

Aliments végétaux autorisés	Aliments végétaux interdits
Céréales et pseudo-céréales	
Maïs	Blés (tendre, dur, épeautre)
Riz	Seigle
Sorgho	Orge (sous forme de malt aussi)
Avoine (selon les cas et l'avis du spécialiste)	Triticale
Millet	Kamut®
Teff	
Fonio	
Sarrasin	
Quinoa	
Amarante	
Larmes de Job	
Téosinte (ancêtre du maïs)	
Autres aliments végétaux	
Légumineuses (soja, lentilles, ...)	
Racines (Pomme de terre, manioc, ...)	

Le patient allergique au blé doit supprimer le blé de son alimentation mais parfois aussi, à cause de réactions croisées, l'orge, le seigle ou d'autres céréales ; il conviendra de décider avec son allergologue lesquelles doivent faire partie du régime d'éviction.

Le pharmacien peut ainsi aider le patient dans le suivi de son régime sans gluten et lui donner quelques conseils : insister sur la consommation de fibres, de vitamines du groupe B ainsi que de minéraux (notamment fer), éviter les produits transformés riches en sucre, sel et graisses saturées, diversifier l'alimentation grâce aux autres céréales moins connues, conseiller de consulter un médecin nutritionniste ou un diététicien pour surveiller et corriger les éventuelles carences.

Un régime sans gluten peut s'avérer couteux ; c'est pourquoi, l'Assurance Maladie rembourse en partie, pour les patients atteints de maladie cœliaque (confirmée par biopsie digestive), les aliments diététiques sans gluten. Il faut au préalable que le patient reçoive un accord de prise en charge au titre d'une affection de longue durée (soins continus de plus de six mois, sans exonération du ticket modérateur) (143). La prise en charge s'élève à 60% du montant du produit sans gluten et elle est plafonnée à 45,73€/mois pour les adultes et 33,54€/mois pour les enfants de moins de 10 ans. Le patient peut transmettre, tant que ce plafond n'est pas atteint, plusieurs demandes de remboursement par mois. Elles peuvent se faire par courrier en renvoyant le formulaire (exemple en Annexe 4) fourni par l'Assurance Maladie à l'assuré, rempli avec les étiquettes des produits sans gluten. Ce document doit être accompagné d'une photocopie de l'ordonnance du médecin, des tickets de caisse, ainsi que d'une attestation sur l'honneur justifiant que le patient a fait les achats. Désormais, la demande de prise en charge peut se faire sur un smartphone ou une tablette via l'application mobile Ameli (Annexe 5). Ce téléservice est plus simple, plus rapide et plus économique que la version courrier (144).

3.2.4 Alternatives futures au régime sans gluten : enzymes et probiotiques

Du fait de son aspect coûteux et contraignant, des études récentes ont envisagé des moyens de compléter voire de s'affranchir d'un régime sans gluten dans la prise en charge des troubles alimentaires liés au gluten.

Le gluten et les peptides, non totalement dégradés et immunogènes qui en dérivent, peuvent être digérés par des peptidases. Ces dernières peuvent être de différentes nature comme des métallopeptidases (élastase excrétée par *Pseudomonas aeruginosa*) ou encore sérines peptidases (subtilisine, sédolisine ou propyl oligopeptidase). Ces enzymes peuvent provenir de différentes sources notamment des bactéries et des champignons dégradant la matière organique comme *Aspergillus niger* par exemple (145). Pour le moment, on ne comprend pas le rôle précis du microbiote intestinal dans la maladie cœliaque. On suggère que les patients qui en sont atteints présentent une dysbiose ; mais celle-ci peut également en être une conséquence. En revanche, des études récentes mettent en avant l'intérêt des probiotiques et des peptidases qu'ils produisent, dans la prise en charge de cette

pathologie. L'association de souches de *Bifidobacterium spp* et de *Lactobacillus spp* pourrait permettre :

- La dégradation des peptides de gluten en composés non immunogènes avant qu'ils n'atteignent la muqueuse ;
- La réparation et le maintien de la barrière intestinale pour ne pas laisser les peptides entrer dans la *lamina propria* ;
- La régulation de la réaction immunitaire (145,146).

Les probiotiques permettraient également de soulager les symptômes de sensibilité au gluten non cœliaque. Une étude réalisée en 2015 sur 22 patients atteints de SGNC a montré que les 11 individus ayant reçu une supplémentation en probiotiques (association de huit souches) ont vu une amélioration de leurs symptômes au bout de 30 jours (147). D'autres études sont nécessaires pour corroborer cette observation.

Des pistes pour mettre au point des procédés agroalimentaires permettant de dégrader le gluten avant ingestion voient le jour. On teste des levains contenant des probiotiques (Lactobacilles) et/ou des peptidases permettant la dégradation du gluten avant la consommation du produit fini (146). Cependant, l'utilisation des enzymes seules en supplémentation est très controversée. Des « gluténases » par voie orale sont déjà accessibles à la vente, en dehors des pharmacies. Un laboratoire néerlandais, DSM, a d'ores et déjà mis sur le marché un complément alimentaire à base de propyl oligopeptidase extrait d'*Aspergillus niger*, appelé Tolerase G® (148). Ces supplémentations en peptidases *per os* ne garantissent pas la dégradation complète des peptides immunogènes du gluten dans le milieu acide de l'estomac. Cela peut être de la poudre aux yeux pour les patients atteints de SGNC et dangereux pour les patients cœliaques car à l'heure actuelle, le régime sans gluten strict reste le seul traitement existant. De plus, il faut rappeler aussi que les compléments alimentaires ne sont pas aussi réglementés que le sont les médicaments. Les patients cœliaques doivent malheureusement attendre que des thérapies sûres soient complètement développées pour tenter de se soustraire au régime sans gluten strict (149).

3.2.5 Elaboration d'un *flyer* à destination des patients

Afin d'informer le grand public et les patients sur le gluten, les troubles qui lui sont liés et les controverses à ce sujet, j'ai réalisé un *flyer* (voir Annexe 6).

Sur ce *flyer*, on retrouve tout d'abord une définition de la notion de gluten, ses propriétés physiques et son intérêt en agroalimentaire ; on retrouve aussi la liste des céréales qui en contiennent. Les trois principaux troubles d'ordre digestif liés à son ingestion sont détaillés les uns après les autres pour bien les différencier. Il est précisé que le terme d'intolérance est utilisé à tort comme synonyme de maladie coéliquaue. Ensuite, on retrouve des conseils, notamment pour le diagnostic et le suivi d'un régime sans gluten avec une petite liste de céréales « alternatives ». Et enfin, des idées reçues et des controverses sont abordées, notamment sur notre consommation de blé et sur le régime sans gluten en population générale.

Discussion

Le gluten est un réseau viscoélastique de protéines qui se forme lorsque l'on mélange de la farine et de l'eau. Par métonymie, le terme désigne très souvent ces mêmes protéines ; dans le cas du blé, il s'agit des gluténines et des gliadines (31). Ces dernières comportent des séquences peptidiques très résistantes à l'action des protéases digestives et peuvent déclencher des réactions du système immunitaire lorsqu'elles passent à travers la barrière intestinale. C'est pourquoi, les céréales contenant du gluten - blé (dont également Kamut® et épeautre), seigle, orge, avoine (dans une moindre mesure) et leurs hybrides – ainsi que les produits élaborés à base de ces céréales font partie de la liste des allergènes alimentaires établie par le gouvernement (60).

Les troubles liés au gluten, en anglais *Gluten-Related Disorders*, sont de plus en plus fréquents et nécessitent d'être précisément définis afin d'être pris en charge au mieux. Ils regroupent cinq atteintes majeures à savoir la maladie cœliaque, l'allergie au blé (respiratoire, alimentaire et de contact), l'ataxie au gluten, la dermatite herpétiforme et la sensibilité au gluten non cœliaque (57,70,93). Dans ce travail, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux troubles liés à l'ingestion de blé et de gluten entraînant des manifestations prenant principalement des aspects digestifs, donc à l'allergie alimentaire au blé, la maladie cœliaque et la SGNC. En population générale, ces pathologies sont souvent mal connues et/ou confondues alors qu'elles sont très différentes au regard de leur physiopathologie. En effet, elles font appel à des mécanismes immunologiques distincts. L'allergie au blé, lorsqu'elle est médiée par des IgE, présente des manifestations cliniques cutanées, respiratoires et/ou digestives apparaissant rapidement ; elle peut aussi être non médiée par des IgE, avec une infiltration éosinophile dans le tractus gastro-intestinal (cas de l'œsophagite à éosinophiles). La maladie cœliaque fait appel aux systèmes immunitaires inné et surtout adaptatif conduisant à la production d'anticorps anti-gliadine et d'auto-anticorps ; c'est ainsi une maladie auto-immune prenant diverses formes. Enfin, le mécanisme de la SGNC repose sur le rôle prédominant de la réponse immunitaire innée (57,103,114) .

La classification des allergies au blé inclut la maladie cœliaque mais celle-ci est classée à part, en tant que maladie auto-immune, qui est prise en charge par des

protocoles gastro-entérologiques plutôt qu'allergologiques. Par ailleurs, on parle d'« allergie au blé », le terme « allergie au gluten » n'existant pas dans les classifications. C'est parce que d'autres composés que le gluten peuvent déclencher ce trouble et que les allergies induites par les protéines des autres céréales contenant du gluten sont bien moins courantes (57).

L'allergie alimentaire n'est pas une intolérance alimentaire. En effet l'intolérance alimentaire est une manifestation, le plus souvent digestive, consécutive à l'ingestion d'un aliment ; elle peut ressembler à une réaction allergique mais sans la mise en jeu d'une réaction immunologique vraie (64). L'intolérance dépend des propriétés de l'aliment (présence d'un toxique ou d'un principe actif, ...) et de l'hôte (déficit enzymatique, ...). De plus, contrairement à une allergie alimentaire, les réactions d'intolérances alimentaires ont tendance à être dose-dépendantes et non reproductibles (61). Enfin, le terme « intolérance au gluten », qui est très souvent utilisé à tort comme synonyme de maladie cœliaque, est à bannir car il est ambigu et contradictoire et ne reflète pas du tout l'aspect auto-immun de cette pathologie (65).

La sensibilité au gluten non cœliaque est une atteinte récente encore mal cernée. On lit parfois le terme « hypersensibilité » mais celui-ci n'est pas adapté car il est utilisé pour classer les allergies (classification de Gell et Coombs) ; le mécanisme de la SGNC ne correspond à aucun des types de réactions allergiques. De plus, le gluten n'en serait pas le seul déclencheur ; des études s'intéressent aux FODMAP pour *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols* ou encore aux inhibiteurs d' α -amylase/trypsine (*ATI* en anglais). Certains auteurs suggèrent alors que « sensibilité au blé non cœliaque », comme dans le cas de l'allergie au blé, serait un terme plus approprié. En supprimant le mot « gluten », cette appellation n'inclut cependant plus le seigle, l'orge et l'avoine. Des recherches supplémentaires seront nécessaires dans l'avenir pour mieux cerner le mécanisme de la SGNC afin d'affiner la terminologie et la classification (113,117). Enfin, il n'existe pour l'heure aucun marqueur biochimique, immunologique ou histologique sensible et spécifique permettant le diagnostic de ce trouble. Les tests basés sur la recherche d'IgG anti-aliments, souvent onéreux, proposés par certains laboratoires d'analyses médicales, ne sont pas recommandés (118,119).

Le pharmacien d'officine a son rôle à jouer dans la prise en charge des patients présentant des troubles liés à l'ingestion de gluten. Il peut tout d'abord jouer un rôle

d'information et casser les idées reçues sur le blé et le gluten. Les blés modernes n'en contiennent pas plus que les blés anciens et ainsi, il peut répondre aux interrogations des patients quant à l'émergence des *GRD*. L'utilisation du gluten comme additif, les modifications des habitudes alimentaires (produits industriels, « malbouffe », ...), la diminution des barèmes de cuisson, la consommation d'antibiotiques humains et animaux sont autant d'hypothèses pouvant expliquer la augmentation de la perméabilité intestinale et la baisse de tolérance vis-à-vis des peptides de gluten (119,125–127). En outre, l'existence probable d'un déséquilibre du microbiote dans les troubles liés au gluten est actuellement étudiée, et amènera peut-être à l'avenir, à une complémentation en probiotiques qui pourra être conseillée par le pharmacien à l'officine. Ce dernier peut également délivrer des autotests détectant les IgA anti-transglutaminase et les IgA totales (diagnostic et suivi de la maladie cœliaque), rappeler la liste des céréales ne contenant pas de gluten, renseigner le malade cœliaque quant au remboursement des produits sans gluten. Il peut aussi vérifier les excipients à effet notoire dans les fiches des médicaments qu'il délivre à des patients allergiques au blé. Pour ces derniers, il doit aussi leur expliquer le fonctionnement des kits d'auto-injection d'adrénaline en sous-cutané au moment d'une première délivrance ; cela doit permettre une connaissance du dispositif afin de ne pas perdre de temps au moment de s'en servir, l'anaphylaxie étant une urgence. Il peut également informer les patients sur la non-fiabilité des « gluténases » *per os* vendues sur Internet et transmettre l'information qu'il n'existe pour l'heure pas d'alternative au régime sans gluten. Celui-ci n'est d'ailleurs pas recommandé en population générale car les études scientifiques n'ont pas prouvé de bénéfice à le suivre si l'on ne souffre pas de troubles liés au gluten. Le pharmacien peut rappeler qu'il s'agit d'un régime restrictif pouvant occasionner des carences ainsi que des apports élevés en graisses, sucres et sel, et réorienter les patients vers un diététicien ou un médecin nutritionniste (114,133).

Conclusion

Afin de mieux cerner les différents troubles liés au gluten et d'éviter ainsi les confusions chez les patients, mais aussi en population générale, il était nécessaire de s'intéresser à la terminologie employée pour définir des troubles mais également à leur physiopathologie. Ces dernières années, plusieurs consensus ont permis d'affiner les définitions ainsi que les classifications et les protocoles diagnostiques des troubles liés au gluten (*Gluten-Related Disorders*). Ainsi, sur les cinq atteintes majeures qu'ils regroupent, trois entraînent des manifestations prenant principalement des aspects digestifs. Il s'agit de l'allergie alimentaire au blé, la maladie cœliaque et la sensibilité au gluten non cœliaque. Déclenchant des réactions immunitaires via des mécanismes complètement différents, ces termes ne sont pas interchangeables. En outre, l'allergie alimentaire étant une hypersensibilité de type I, la maladie cœliaque une maladie auto-immune et la sensibilité au gluten non cœliaque une récente atteinte mal connue mais faisant certainement appel au système immunitaire inné, le terme d'intolérance au gluten ne devrait plus être utilisé.

Nous avons pu voir que le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans la prise en charge des patients souffrant de troubles liés au gluten. Il peut notamment délivrer des autotests permettant la détection et le suivi de la maladie cœliaque, et prodiguer des conseils quant au régime sans gluten. Il doit vérifier la composition des médicaments afin d'écartier ceux contenant du gluten, et expliquer le fonctionnement des kits d'auto-injection d'adrénaline dans la prise en charge des chocs anaphylactiques chez les patients allergiques au blé. Par ailleurs, du fait de sa proximité avec le grand public, il peut jouer un rôle dans l'information, casser les idées reçues et débattre des controverses liées au gluten et au régime sans gluten.

Enfin, l'émergence des troubles liés au gluten et l'augmentation de leur incidence laissent penser que les connaissances à ce sujet vont encore évoluer. La sensibilité au gluten non cœliaque notamment, encore récente et mal cernée, nécessitera des recherches supplémentaires pour comprendre son mécanisme exact et pour enfin trouver un marqueur spécifique pour son diagnostic.

Annexes

Annexe 1 Questionnaire du protocole diagnostique de Salerne (évaluation des mêmes critères lors de l'étape 1 et 2) (119)	99
Annexe 2 Comment obtenir la liste des médicaments contenant du blé (134)	100
Annexe 3 Liste des spécialités contenant du blé (2022) (134)	101
Annexe 4 Modèle de formulaire de prise en charge par l'Assurance maladie des aliments sans gluten pour les patients coeliaques (143)	102
Annexe 5 Guide d'utilisation du téléservice de demande de prise en charge des aliments sans gluten par l'Assurance Maladie (143).....	103
Annexe 6 <i>Flyer</i> à destination des patients.....	105

Annexe 1 Questionnaire du protocole diagnostique de Salerne (évaluation des mêmes critères lors de l'étape 1 et 2) (120)

Symptômes	Evaluation de l'intensité avant <i>GFD</i> (0 à 10)	Semaine 1 (S1)	S2	S3	S4	S5	S6
Douleur/gêne abdominale							
Brûlures d'estomac							
Régurgitations acides							
Ballonnement							
Nausées/vomissements							
Borborygmes							
Distension de l'abdomen							
Eructation							
Augmentation de la respiration							
Diminution du passage des selles							
Augmentation du passage des selles							
Selles molles							
Selles dures							
Besoin urgent de défécation							
Sensation d'évacuation incomplète							
Symptômes extra-intestinaux							
Dermatite							
Mal de crâne							
Esprit brumeux							
Fatigue							
Engourdissement des membres							
Douleurs musculaires/articulaires							
Lésions buccales							

Annexe 2 Comment obtenir la liste des médicaments contenant du blé (135)

- 1) Se rendre sur le site <https://www.theriaque.org/>
- 2) Page d'accueil > rubrique Recherche simple
- 3) Choisir le critère de recherche Excipient.



RECHERCHE SIMPLE RECHERCHE AVANCÉE
 Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Sélectionnez un mode de recherche Recherche rapide

Précisez votre recherche

Excipient

Médicament ou substance active

Excipient

Classe pharmacothérapeutique ou chimique Thériaque

CIP, UCD, EAN ou CIS

Classification ATC

- 4) Taper « BLE » dans le champ suivant et choisir le libellé « BLE (excipient père) »
- 5) Cliquer sur Liste de spécialités pour obtenir la liste des spécialités contenant du blé



RECHERCHE SIMPLE RECHERCHE AVANCÉE
 Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Sélectionnez un mode de recherche Recherche rapide

Précisez votre recherche

Excipient

BLE]

Liste d'excipients

Liste de spécialités

Annexe 3 Liste des spécialités contenant du blé (2022) (135)

ABUFENE 400MG CPR	Métronidazole BGA 500MG CPR
Acébutolol ZEN 200MG CPR	NEO CODION CPR
Acébutolol ZEN 400MG CPR	NEURODORON CPR
ADIAZINE 500MG CPR	NIVAQUINE 100MG CPR
Allopurinol ARW 100MG CPR	NOTEZINE 100MG CPR
Allopurinol ARW 200MG CPR	NOZINAN 100MG CPR
Allopurinol ARW 300MG CPR	NOZINAN 25MG CPR
Allopurinol EG 100MG CPR	Paracétamol SDZ 1G CPR
Allopurinol EG 200MG CPR	Paracétamol SDZ 500MG CPR
Allopurinol EG 300MG CPR	Paracétamol ZYD 500MG CPR
Allopurinol SDZ 100MG CPR	PHENERGAN 25MG CPR
Allopurinol SDZ 200MG CPR	Phénobarbital RCA 100MG CPR
Allopurinol SDZ 300MG CPR	PIPORTIL 10MG CPR
Aripiprazole MYL 10MG CPR ORODISP	PREVISCAN 20MG CPR
Aripiprazole MYL 15MG CPR ORODISP	PROFEMIGR 150MG CPR
ARTANE 2MG CPR	PYOSTACINE 250MG CPR
ARTANE 5MG CPR	PYOSTACINE 500MG CPR
BECILAN 250MG CPR	Quinine CHL LFR 224,75MG CPR
BELUSTINE 40MG GELULE	Quinine CHL LFR 449,5MG CPR
BEVITINE 250MG CPR	RHUMAGRIP 500MG/30MG CPR
BIPROFENID LP 100MG CPR	RITALINE 10MG CPR
CANTABILINE 400MG CPR	Rizatriptan MYL 10MG CPR ORODISP
CERIS 20MG CPR	RUBOZINC 15MG GELULE
Clarithromycine SDZ 50MG/ML BUV 60ML	SECTRAL 200MG CPR
CYNOMEL 0,025MG CPR	SECTRAL 400MG CPR
DANTRIUM 100MG GELULE	SPASFON CPR
DANTRIUM 25MG GELULE	SPOTOF 500MG CPR Gé
DESINTEX 250MG/50MG CPR	STREPSILS LIDOCAINE PASTILLE
DEXAMBUTOL 500MG CPR	STREPSILS MIEL CITRON PASTILLE
DI HYDAN 100MG CPR	STREPSILS ORANGE VITAMINE C PASTILLE
DIAMOX 250MG CPR	SULFARLEM 12,5MG CPR
DICYNONE 500MG CPR	SULFARLEM S 25MG CPR
DIPHANTE 100MG CPR	SURMONTIL 100MG CPR
DIPHANTOINE 100MG CPR	TANGANIL 500MG CPR
DISULONE 100MG/200MG CPR	TANGANILPRO 500MG CPR
DOLIRHUME 500MG/30MG CPR	TERALITHE 250MG CPR
DOLIRHUMEPRO CPR	TERCIAN 100MG CPR
ENTE CET CPR	TERCIAN 25MG CPR
ESIDREX 25MG CPR	TERGYNAN CPR VAGINAL
EXACYL 500MG CPR	THERALENE 5MG CPR
FLAGYL 250MG CPR	Tianeptine MYP 12,5MG CPR
FLAGYL 500MG CPR	TOPREC 25MG CPR
FURADANTINE 50MG GELULE	TRECTOR 250MG CPR
GARDENAL 100MG CPR	TRIHXY RCA 2MG CPR
GARDENAL 10MG CPR	TRIHXY RCA 5MG CPR
GARDENAL 50MG CPR	Trimébutine MYC 100MG CPR
Heptaminol ARW 187,8MG CPR	Trimébutine MYL 100MG CPR
HEXASTAT 100MG GELULE	Vitamine B1 AWC 250MG CPR
IMOVANE 3,75MG CPR	Vitamine B6 ARW 250MG CPR
IMOVANE 7,5MG CPR	VOGALENE 15MG GELULE
Kétoprofène ZEN LP 100MG CPR	Zopiclone ZEN 7,5MG CPR
LARGACTIL 100MG CPR	
LARGACTIL 25MG CPR	
LIORESAL 10MG CPR	
Lomustine KKP 40MG GELULE	
MALOCIDE 50MG CPR	
MEGAMAG 45MG GELULE	
Métronidazole BGA 250MG CPR	

Annexe 4 Modèle de formulaire de prise en charge par l'Assurance maladie des aliments sans gluten pour les patients coeliaques (143)



N° 10465*01

assurance maladie

ALIMENTS SANS GLUTEN

prise en charge

identification

Ce modèle est communiqué à titre d'information afin que vous puissiez en prendre connaissance. Pour votre démarche, le formulaire original fourni par l'organisme d'assurance maladie doit être utilisé

coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits

S 3327

Annexe 5 Guide d'utilisation du téléservice de demande de prise en charge des aliments sans gluten par l'Assurance Maladie (143)

COMPTE AMELI

LA DEMANDE DE PRISE EN CHARGE DES ALIMENTS SANS GLUTEN PLUS SIMPLE, RAPIDE ET ÉCONOMIQUE

COMMENT BÉNÉFICIER DE LA PRISE EN CHARGE DES ALIMENTS SANS GLUTEN EN UTILISANT LE COMPTE AMELI ?

- J'ai obtenu un accord de prise en charge pour la maladie cœliaque.
- J'ai ouvert mon compte ameli et j'ai téléchargé l'application sur un téléphone portable ou une tablette.
- J'ai activé le téléservice dans la rubrique « paramètres » de mon application mobile. Le service n'est pas disponible sur ordinateur.

AVANT DE FAIRE MA DÉCLARATION

- Avant la première utilisation, j'active ce téléservice dans la rubrique « paramètres » de mon application mobile ameli.
- J'accède au service dans la rubrique « Mes démarches »
- Je choisis le mois de ma demande (par défaut l'application propose le mois en cours, mais il est possible de transmettre une demande sur les 6 derniers mois)

Mémo - téléservice sans gluten - 05/2022 - CPAM 67

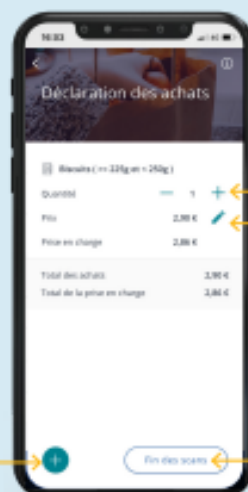
MA TÉLÉDECLARATION EN 3 ÉTAPES

1. Je scanne les codes-barres LPP

- Je scanne les codes-barres LPP des aliments sans gluten et renseigne le prix unitaire payé en magasin pour le produit scanné.
- L'application reconnaît automatiquement les codes-barres LPP et les montants de prise en charge de chaque produit.



Je peux poursuivre les scans d'autres produits



Je peux adapter la quantité achetée

Je peux corriger le prix d'achat

Je clique lorsque j'ai fini mes scans

2. J'atteste sur l'honneur

Lorsque j'ai fini de scanner les produits, j'atteste sur l'honneur de l'exactitude des informations renseignées. Je m'engage à conserver les codes-barres et les preuves d'achats à fournir en cas de contrôle.

3. Je valide ma demande

Un message de confirmation de bonne prise en compte s'affiche à la fin de la démarche.


À NOTER

- Je peux transmettre plusieurs demandes dans le mois pour moi-même et/ou l'un de mes bénéficiaires. Par exemple : dans le cas où j'effectue mes achats de produits en plusieurs fois. Attention à ne pas dépasser le montant global du forfait remboursé mensuellement.
- L'association française des intolérants au gluten a réservé un accueil chaleureux au dispositif mis en place dans l'application ameli.

The flyer is titled "Controverses sur le gluten" and is divided into two main sections. The left section discusses the evolution of gluten consumption and the emergence of related disorders. The right section addresses the benefits of a gluten-free diet and the prevalence of gluten-related conditions. The background features a stylized illustration of a wheat field and a person's silhouette.

Controverses sur le gluten

Comment notre consommation de blé et de gluten a-t-elle évoluée ?

- Contrairement aux idées reçues, les blés modernes contiennent moins de protéines que les blés anciens. Pour compenser cette diminution et améliorer les propriétés des pâtes, les industriels ajoutent du gluten comme additif.
- En France, la consommation de pain traditionnel a diminué mais les habitudes alimentaires ont changé, incluant davantage de produits contenant du gluten (pâtes, nouilles, burgers, pizzas, biscuits et gâteaux...). 
- Il existe peu de données pour valider si notre consommation en gluten a effectivement augmenté.

Pourquoi y a-t-il une émergence des troubles liés au gluten ?

- Cela est certainement dû à une meilleure caractérisation de ces troubles et donc un meilleur diagnostic.
- De plus, d'autres hypothèses sont avancées :
 - Barrière intestinale, système immunitaire et microbiote déséquilibrés par la « malbouffe », les perturbateurs endocriniens dont les pesticides, ou encore les antibiotiques (humains et animaux) ;
 - Barèmes de cuisson (temps/température) qui ont diminués, dégradant peut-être moins les protéines de gluten.

Controverses sur le gluten

Le régime sans gluten est-il bon pour tous ?

Malgré les croyances véhiculées par les médias, les sportifs ou les influenceurs, le régime sans gluten **n'est pas recommandé** en population générale car il n'a pas été prouvé qu'il apportait des bénéfices chez les individus en bonne santé.

Souvent onéreux, c'est un régime restrictif qui peut conduire à des carences et une consommation de produits transformés riches en sel, sucres, graisses.

→ Réduire ses apports en gluten ou consommer des produits sans gluten sans troubles liés au gluten relève d'un choix alimentaire personnel et mieux vaut bien s'informer avant de supprimer complètement le blé de son alimentation.

"Allergie", "intolérance", "sensibilité" au gluten, de quoi parle-t-on ?

Sources : Shewry PR *et al.* The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain (2002)
Ludvigsson JF *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms (2013)
Morel MH *et al.* Le gluten, état des lieux (2016)
Cárdenas-Torres FI *et al.* Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update (2021)

JULIE SAKIC (2022)

Fond : <https://www.freepik.com/>

Le gluten, c'est quoi ?

• C'est un réseau **visqueux** et **élastique** qui se forme lorsqu'on mélange de la farine et de l'eau. Le mot latin *gluten* veut dire « colle, glue ».



Réseau de gluten étiré

• Ses propriétés le rendent indispensable dans certains procédés agroalimentaires car c'est lui qui est responsable de l'**élasticité**, de l'**extensibilité** et de la **ténacité** des **pâtes** ainsi que du moelleux et du volume des pains et autres spécialités boulangères.

• Ce réseau est formé par des **protéines** qui agissent ensemble. Par extension, on appelle souvent ces protéines « gluten » ou « protéines de gluten ». Dans le blé, il s'agit des **gliadines** et des **gluténines**.

• Toutes les céréales ne forment pas de gluten ; cela concerne uniquement le **blé** (tendre, dur, épeautre et Kamut®), l'**orge**, le **seigle** et l'**avoine**, dans une moindre mesure.



Les troubles liés au gluten

Il arrive que manger du gluten pose problème car certaines parties sont mal digérées par notre intestin et/ou reconnues comme « toxiques » par notre système immunitaire. Ces personnes développent alors des troubles liés au gluten, tous différents, mal connus et confondus entre eux. Voici les trois principaux :

Allergie alimentaire au blé

Gluten en cause mais aussi d'autres composés du blé.

Symptômes apparaissant quelques minutes après l'ingestion de blé – urticaire, nez qui coule, vomissements, ... – pouvant devenir très graves (œdème de Quincke, choc anaphylactique).

Diagnostic et suivi par un allergologue



Supprimer le blé tant que l'allergie est présente.

Maladie cœliaque

Appelée aussi (à tort) intolérance au gluten, c'est une maladie auto-immune. Des anticorps dirigés contre la paroi de l'intestin grêle entraînent son inflammation puis sa destruction, associées à des symptômes digestifs mais aussi non digestifs, qui peuvent conduire à long terme et sans traitement, à une cancérisation.



Diagnostic et suivi par un gastroentérologue

Régime sans gluten à vie

Sensibilité au gluten non cœliaque

Maladie récente encore mal comprise, gluten en cause mais pas seulement : FODMAP (= glucides fermentescibles) ? Autres ? Les symptômes digestifs et non digestifs (esprit brumeux, douleurs articulaires, ...) sont soulagés en quelques heures à quelques jours quand le patient supprime le gluten et réapparaissent lorsqu'il le réintroduit. L'évolution est *a priori* moins grave.

Ecarter une allergie au blé et une maladie cœliaque



Régime sans gluten (une simple réduction serait peut-être suffisante)

Conseils pour les patients

• **Eviter l'autodiagnostic**, consulter des spécialistes pour écarter l'allergie au blé ou la maladie cœliaque. Les autotests vendus en pharmacie ne sont que des aides au diagnostic et au suivi de la prise en charge.

• Apprendre à **lire les étiquettes** des produits alimentaires et la composition des médicaments faisant mention de blé et/ou de gluten

• Pour suivre un régime sans gluten, demander conseil à un **diététicien** ou un **médecin nutritionniste**



Ne pas négliger les autres céréales ne contenant pas de gluten et les légumineuses, à la qualité nutritionnelle élevée

Éviter de consommer uniquement des produits ultra-transformés « sans gluten »



Quelques céréales sans gluten*

• **Se méfier des compléments alimentaires** vendus sur Internet « digérant » le gluten car pour le moment, il n'existe pas d'alternative sûre au régime sans gluten

* <https://www.pastio.fr/en/les-fr>

Bibliographie

1. FAOSTAT [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.fao.org/faostat/fr/#data/QC>
2. Tatham AS, Shewry PR. Allergy to wheat and related cereals. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. sept 2008 [cité 29 nov 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2008.03101.x>
3. Shewry PR. Wheat. *Journal of Experimental Botany*. 1 avr 2009;60(6):1537-53.
4. CÉRÉALE : Définition de CÉRÉALE [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/c%C3%A9r%C3%A9ale>
5. Angiosperm Phylogeny Website [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>
6. Soreng RJ, Peterson PM, Romaschenko K, Davidse G, Zuloaga FO, Judziewicz EJ, et al. A worldwide phylogenetic classification of the Poaceae (Gramineae): Phylogenetic classification of the grasses. *Jnl of Sytematics Evolution*. mars 2015;53(2):117-37.
7. Bonjean A. Histoire de la culture des céréales et en particulier de celle du blé tendre (*Triticum aestivum* L.). 2001;9.
8. CULTIVAR : Définition de CULTIVAR [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/academie9/cultivar>
9. Feldman M. Wheats. In: *Evolution of crop plants*. 1995. p. 185-92.
10. Feldman M, Levy A. Origin and Evolution of Wheat and Related Triticeae Species. In 2015. p. 21-76.
11. Deluzarche C. Diploïde [Internet]. *Futura*. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-diploide-132/>
12. Charles M. Évolution des génomes du blé (genres *Aegilops* et *Triticum*) au sein des Poaceae [Internet]. Evry-Val d'Essonne; 2010. Disponible sur: <https://www.biblio.univ-evry.fr/theses/2009/2009EVRY0023.pdf>

13. Biodiversité génétique [Internet]. MAXICOURS. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/cours/biodiversite-genetique/>

14. Polyploïdie du blé — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2012/diversification-genetique-des-etres-vivants/hybridation-suivie-de-polyploidisation/polyploidisation-du-ble>

15. Les céréales en Égypte ancienne - Les céréales fondatrices de l'agriculture en Égypte et dans le Croissant fertile - Les blés [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: http://museum.agropolis.fr/pages/expos/egypte/fr/cereales/index_bles.htm

16. Roux PMJ. Moisson, battage, vannage, stockage des céréales aux périodes protohistorique et antique dans le monde égéen : Histoire des techniques. 2015;292.

17. Les céréales en Égypte ancienne - Les céréales fondatrices- Les blés - Grains vêtus et grains nus [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: http://museum.agropolis.fr/pages/expos/egypte/fr/cereales/vetu_nu.htm

18. Le battage des céréales [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=UxtrJTvgCJg&ab_channel=PierrickAuger

19. Surget A. Histologie du grain de blé. Industries des céréales [Internet]. 2005;(145). Disponible sur: <https://www.aemic.com/uploads/pdfs/ldC145.03.pdf>

20. Debiton C. Identification des critères du grain de blé (*Triticum aestivum* L.) favorables à la production de bioéthanol par l'étude d'un ensemble de cultivars et par l'analyse protéomique de lignées isogéniques waxy. :275.

21. Evers AD, O'Brien L, Blakeney AB. Cereal structure and composition. Aust J Agric Res. 1999;50(5):629.

22. Le Blé. Éléments fondamentaux et transformation | [Internet]. Presse de l'Université Laval. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pulaval.com/produit/le-ble-elements-fondamentaux-et-transformation>

23. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/#/aliments/9060/ble-dur-entier-cru>
24. La table de composition nutritionnelle du Ciqual | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/la-table-de-composition-nutritionnelle-du-ciqual>
25. Boudreau A, Ménard G. Le Blé: éléments fondamentaux et transformation. Presses Université Laval; 1992. 466 p.
26. Fonctions digestives des fibres alimentaires [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.sfncm.org/81-affichage-blog/question-du-moment/798-fonctions-digestives-des-fibres-alimentaires>
27. Dietary fibre - British Nutrition Foundation - Page #1 [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/nutrients-food-and-ingredients/dietary-fibre.html?start=3>
28. Poirier A. Propriétés fonctionnelles de protéines végétales, en volume et aux interfaces fluides. :201.
29. Osborne TB (Thomas B. The proteins of the wheat kernel [Internet]. Washington, D.C. : Carnegie Institution of Washington; 1907 [cité 29 août 2021]. 136 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/proteinsofwheatk00osborich>
30. Osborne TB. OUR PRESENT KNOWLEDGE OF PLANT PROTEINS. Science. 2 oct 1908;28(718):417-27.
31. Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. Bailey AJ, Macmillan J, Shewry PR, Tatham AS, éditeurs. Phil Trans R Soc Lond B. 28 févr 2002;357(1418):133-42.
32. Biesiekierski JR. What is gluten? J Gastroenterol Hepatol. mars 2017;32 Suppl 1:78-81.
33. Pincemaille J. Interactions et assemblages de prolamines du blé. :225.

34. Guéguen J, Walrand S, Bourgeois O. Les protéines végétales : contexte et potentiels en alimentation humaine. Cahiers de Nutrition et de Diététique. sept 2016;51(4):177-85.
35. Protéines alimentaires - Les protéines solubles [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: https://biochim-agro.univ-lille.fr/proteines/co/ch3_I_a_b.html
36. FMPMC-PS - Structures Biologiques - Objectifs prérequis pour Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/POLY.Chp.18.2.html>
37. Monomère : définition et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-2467-monomere.html>
38. Koning F. Adverse Effects of Wheat Gluten. ANM. 2015;67(Suppl. 2):7-14.
39. Urade R, Sato N, Sugiyama M. Gliadins from wheat grain: an overview, from primary structure to nanostructures of aggregates. Biophys Rev. 4 déc 2017;10(2):435-43.
40. Shewry PR, Tatham AS, Forde J, Kreis M, Mifflin BJ. The classification and nomenclature of wheat gluten proteins: A reassessment. Journal of Cereal Science. 1 avr 1986;4(2):97-106.
41. Urade R, Sato N, Sugiyama M. Gliadins from wheat grain: an overview, from primary structure to nanostructures of aggregates. Biophys Rev. 4 déc 2017;10(2):435-43.
42. Protéines alimentaires - Les gluténines [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://biochim-agro.univ-lille.fr/proteines/co/ch3_II_b.html
43. Kohler C. L'appareil digestif [Internet]. Campus Histologie et Embryologie médicales. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie13/site/html/2_2.html#23
44. liaisonchimique11_comprese.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur:

https://storage.neros.fr/Cours/Physique/S2/Chimie/Cours/liaisonchimique11_comprese.pdf

45. FORCES INTERMOLECULAIRES - Liaisons hydrophobes [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: http://untori2.crihan.fr/unspf/2009_Strasbourg_Pigault_ForcesIntermoleculaires/co/13_Contentu_FI.html

46. Feillet P. Le grain de blé: Composition et utilisation. Editions Quae; 2000. 316 p.

47. SIMÕES LARRAZ FERREIRA M. Dynamique d'assemblage des protéines de réserve et du remplissage du grain de blé dur [Internet]. Montpellier; 2011. Disponible sur: https://www.supagro.fr/theses/extranet/11-0009_SIMOES.pdf

48. GLUTEN: Etymologie de GLUTEN [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/etymologie/gluten>

49. Hervé TVK. Who discovered the gluten and who discovered its production by lixiviation? 1 janv 2018;

50. Kesselmeyer J. Diss. inaug. med. de quorumdam vegetabilium principio nutriente. 1759. 34 p.

51. Larousse É. panification - LAROUSSE [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/panification/76455>

52. Protéines alimentaires - Réseau viscoélastique [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://biochim-agro.univ-lille.fr/proteines/co/ch3_III_a.html

53. Delcour JA, Joye IJ, Pareyt B, Wilderjans E, Brijs K, Lagrain B. Wheat gluten functionality as a quality determinant in cereal-based food products. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:469-92.

54. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 1 oct 2002;283(4):G996-1003.

55. Schalk K, Lang C, Wieser H, Koehler P, Scherf KA. Quantitation of the immunodominant 33-mer peptide from α -gliadin in wheat flours by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Sci Rep.* 22 mars 2017;7(1):45092.

56. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbazkhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, et al. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol.* déc 2020;20(1):258.

57. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. What Do We Know Now about IgE-Mediated Wheat Allergy in Children? *Nutrients.* 4 janv 2017;9(1):35.

58. Revue générale des troubles allergiques et atopiques - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/r%C3%A9actions-allergiques,-auto-immunes-et-autres-r%C3%A9actions-d-hypersensibilit%C3%A9/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-allergiques-et-atopiques>

59. Allergie alimentaire - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/r%C3%A9actions-allergiques,-auto-immunes-et-autres-r%C3%A9actions-d-hypersensibilit%C3%A9/allergie-alimentaire>

60. Allergènes alimentaires [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Allergene-alimentaire>

61. Cianferoni A. Non-IgE Mediated Food Allergy. *CPR.* 1 juill 2020;16(2):95-105.

62. Les symptômes de l'allergie alimentaire [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergie-alimentaire/definition-symptomes>

63. Syndrome oral croisé et allergies alimentaires [Internet]. CHUV. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/maladies-allergiques/syndrome-oral-croise>

64. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 23 juill 2019 [cité 5 nov 2020];55(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6681225/>
65. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 1 janv 2013;62(1):43-52.
66. Allergie et intolérance alimentaire chez l'adulte [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/allergie-et-intolerance-alimentaire-chez-ladulte/>
67. Brimaud F. Immunothérapie de l'allergie alimentaire et étude des mécanismes immunologiques associés [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://hal-ephe.archives-ouvertes.fr/hal-01583623/document>
68. Les bases physiopathologiques de l'allergie [Internet]. AllergoClic.fr. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <http://allergoclic.fr/portfolio/items/bases-physiopathologiques-de-lallergie/>
69. Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy*. nov 2008;63(11):1455-63.
70. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *JAA*. 29 janv 2016;9:13-25.
71. Eczéma ou dermatite atopique : causes et symptômes [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/eczema-atopique/reconnaitre-eczema-atopique>
72. Anaphylaxie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/anaphylaxie/>
73. Khalil MA, Damak H, Décosterd D. Anaphylaxie et état de choc anaphylactique. *Revue Médicale Suisse*. 2014;5.
74. Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy*. 27 oct 2016;9:191-8.

75. Beaudouin E. Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort : épidémiologie et aspects cliniques. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2010;50(3):184-7.

76. EAACI Molecular Allergology User's Guide [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.12563>

77. Présentation des réactions allergiques - Troubles immunitaires [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public*. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/r%C3%A9actions-allergiques-et-autres-troubles-d-hypersensibilit%C3%A9/pr%C3%A9sentation-des-r%C3%A9actions-allergiques>

78. Santos C, Deschildre A, Paty E, Couderc L, Marguet C, Rancé F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation,. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. nov 2006;46(7):659-69.

79. INTERCRON 100 mg/5 ml sol buv en ampoule supprimé [Internet]. VIDAL. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/intercron-100-mg-5-ml-sol-buv-en-ampoule-8889.html>

80. Zappa M. Le traitement de l'allergie par immunothérapie spécifique = The treatment of allergy by specific immunotherapy [Internet]. Limoges; 2016 [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-47383>

81. Résumé des caractéristiques du produit - ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62031508&typedoc=R>

82. Pacharn P, Vichyanond P. Immunotherapy for IgE-mediated wheat allergy. *Hum Vaccin Immunother*. 12 sept 2017;13(10):2462-6.

83. L'oesophagite à éosinophiles [Internet]. FMC-HGE. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/loesophagite-a-eosinophiles/>

84. Dellon ES. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* juin 2014;43(2):201-18.

85. Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T. Eosinophilic gastrointestinal diseases - Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergology International.* 2019;68(4):420-9.

86. Dysphagie - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/troubles-%C5%93sophagiens-et-de-la-d%C3%A9glutition/dysphagie>

87. Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy.* avr 2007;39(4):339-44.

88. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* juin 2012;142(7):1451-1459.e1; quiz e14-15.

89. JORVEZA (budésonide) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201256/fr/jorveza-budesonide

90. Œsophagite à éosinophiles - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/troubles-%C5%93sophagiens-et-de-la-d%C3%A9glutition/%C5%93sophagite-%C3%A0-%C3%A9osinophiles>

91. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* juin 2019;7(5):583-613.

92. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 23 avr 2011;29(1):493-525.

93. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 7 févr 2012;10:13.
94. celiac-disease-french-2016.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-french-2016.pdf>
95. Lebowl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet.* janv 2018;391(10115):70-81.
96. Tovoli F, Masi C, Guidetti E, Negrini G, Paterini P, Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases.* 16 mars 2015;3(3):275-84.
97. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 mai 2017;8(2):27-38.
98. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology.* 1 févr 2001;120(3):636-51.
99. Kohler C. L'appareil digestif [Internet]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie13/site/html/2_2.html#23
100. Dossier : L'intestin : un prodige d'adaptation et de coopération [Internet]. Institut Danone. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://institutdanone.org/objectif-nutrition/lintestin-un-prodige-dadaptation-et-de-cooperation/dossier-lintestin-un-prodige-dadaptation-et-de-cooperation/>
101. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
102. Maladie coeliaque : de l'enfance à l'âge adulte [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/maladie-coeliaque-de-lenfance-a-lage-adulte/>

103. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 14 nov 2012;18(42):6036-59.

104. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Current Opinion in Immunology*. déc 2011;23(6):732-8.

105. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol*. sept 2002;2(9):647-55.

106. Symptoms of coeliac disease - Dr. Schär Institute [Internet]. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.drschaer.com/uk/institute/a/symptoms-coeliac-disease>

107. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 23 juill 2019;17:142.

108. Rashid M, Lee J. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. *Can Fam Physician*. janv 2016;62(1):e11-7.

109. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. janv 2020;70(1):141-56.

110. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. janv 2012;54(1):136-60.

111. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, Pinto-Sanchez MI, Tye-Din JA, Lindfors K. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mars 2021;18(3):181-95.

112. Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J*. avr 2015;3(2):160-5.

113. Barbaro MR, Cremon C, Stanghellini V, Barbara G. Recent advances in understanding non-celiac gluten sensitivity. *F1000Res*. 11 oct 2018;7:F1000 Faculty Rev-1631.

114. Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina (Kaunas)*. 24 mai 2021;57(6):526.

115. Potter MD, Jones MP, Walker MM, Koloski NA, Keely S, Holtmann G, et al. Incidence and prevalence of self-reported non-coeliac wheat sensitivity and gluten avoidance in Australia. *Medical Journal of Australia*. 2020;212(3):126-31.

116. Mansueto P, Soresi M, Candore G, Garlisi C, Fayer F, Gambino CM, et al. Autoimmunity Features in Patients With Non-Celiac Wheat Sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 1 mai 2021;116(5):1015-23.

117. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology*. mai 2015;148(6):1195-204.

118. Chabane H, Doyen V, Bienvenu F, Adel-Patient K, Vitte J, Mariotte D, et al. Les dosages d'IgG anti-aliments : méthodes et pertinence clinique des résultats. Position du groupe de travail de biologie de la Société française d'allergologie. *Revue française d'allergologie*. 2018;58(4):334-57.

119. Morel MH. Le gluten, état des lieux [Internet]. 2016. Disponible sur: https://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2016/11/2016__EtatDesLieux-GlutenWeb_Pages-1.pdf

120. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 18 juin 2015;7(6):4966-77.

121. Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, Ahrens B, Bachmann O, Ballmer-Weber B, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)—a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence. *Allergo J Int*. 2018;27(5):147-51.

122. Priyanka P, Gayam S, Kupec JT. The Role of a Low Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyol Diet in Nonceliac

Gluten Sensitivity. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 6 août 2018 [cité 7 nov 2020];2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109508/>

123. van Overbeek FM, Uil-Dieterman IG, Mol IW, Köhler-Brands L, Heymans HS, Mulder CJ. The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general Dutch population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. nov 1997;9(11):1097-9.

124. Pronin D, Börner A, Weber H, Scherf KA. Wheat (*Triticum aestivum* L.) Breeding from 1891 to 2010 Contributed to Increasing Yield and Glutenin Contents but Decreasing Protein and Gliadin Contents. *J Agric Food Chem*. 18 nov 2020;68(46):13247-56.

125. Shewry PR, Pellny TK, Lovegrove A. Is modern wheat bad for health? *Nature Plants*. juill 2016;2(7):16097.

126. Kasarda DD. Can an Increase in Celiac Disease Be Attributed to an Increase in the Gluten Content of Wheat as a Consequence of Wheat Breeding? *J Agric Food Chem*. 13 févr 2013;61(6):1155-9.

127. de Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. août 2014;65(5):577-81.

128. RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) No 828/2014 DE LA COMMISSION - du 30 juillet 2014 - relatif aux exigences applicables à la fourniture d'informations aux consommateurs concernant l'absence ou la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires -. :4.

129. Le logo « épi barré » [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/au-quotidien/le-logo-epi-de-ble-barre/>

130. Enquête sur les produits sans gluten [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/enquete-sur-les-produits-sans-gluten>

131. Lis DM, Stellingwerff T, Shing CM, Ahuja KDK, Fell JW. Exploring the Popularity, Experiences, and Beliefs Surrounding Gluten-Free Diets in Nonceliac

Athletes. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. févr 2015;25(1):37-45.

132. Lis D, Stellingwerff T, Kitic CM, Ahuja KDK, Fell J. No Effects of a Short-Term Gluten-free Diet on Performance in Nonceliac Athletes. Medicine & Science in Sports & Exercise. déc 2015;47(12):2563-70.

133. Rostami K, Bold J, Parr A, Johnson MW. Gluten-Free Diet Indications, Safety, Quality, Labels, and Challenges. Nutrients [Internet]. 8 août 2017 [cité 5 nov 2020];9(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579639/>

134. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality. Nutrients. 14 janv 2010;2(1):16-34.

135. Thériaque [Internet]. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php

136. Répertoire des médicaments génériques. 2022;768.

137. Les excipients à effet notoire [Internet]. VIDAL. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>

138. Résumé des caractéristiques du produit - PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63728481&typedoc=R#RcpListeExcipients>

139. Actualité - Recommandations pour le bon usage des autotests vendus en pharmacie - ANSM [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/recommandations-pour-le-bon-usage-des-autotests-vendus-en-pharmacie>

140. Test gluten [Internet]. Exacto. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.exacto.fr/produits/autotests/test-gluten/>

141. autotest GLUTEN® 2ème génération [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.autotest-sante.com/fr/autotest-GLUTEN-118.html#meancre4>

142. Les autotests gluten [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/actualites/les-autotests-gluten/>

143. Régime alimentaire sans gluten [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/regime-alimentaire>

144. Intolérance au gluten : votre prise en charge [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-aliments-sans-gluten-ameli>

145. Kõiv V, Tenson T. Gluten-degrading bacteria: availability and applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* avr 2021;105(8):3045-59.

146. Ramedani N, Sharifan A, Gholam-Mostafaei FS, Rostami-Nejad M, Yadegar A, Ehsani-Ardakani MJ. The potentials of probiotics on gluten hydrolysis; a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020;13(Suppl1):S1-7.

147. Fosca A, Polsinelli L, Aquilio E. Effects of Probiotic Supplementation in Non-Celiac Gluten Sensitivity Patients. 2015;6.

148. Digestive Enzyme Solutions | DSM Human Nutrition & Health [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.dsm.com/human-nutrition/en/products/digestive-enzymes.html>

149. Krishnareddy S, Stier K, Recanati M, Lebwohl B, Green PH. Commercially available glutenases: a potential hazard in coeliac disease. *Therap Adv Gastroenterol.* juin 2017;10(6):473-81.

N° d'identification :

TITRE

LES TROUBLES LIÉS AU GLUTEN :
"ALLERGIE", "INTOLÉRANCE" ET "SENSIBILITÉ",
TERMINOLOGIE ET DIFFÉRENCES
RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Thèse soutenue le 26/09/2022

Par Julie Sakic

RESUME :

Le blé est une céréale de la grande famille des *Poaceae*, retrouvée sous toutes les latitudes du Globe et faisant ainsi partie intégrante de l'alimentation humaine. Tout comme l'orge, le seigle et dans une moindre mesure l'avoine, le blé contient des protéines capables de former, lorsque l'on mélange farine et eau, un réseau viscoélastique appelé « gluten ». Ce dernier peut être à l'origine de troubles car certaines des séquences peptidiques qui le composent sont résistantes à l'action des enzymes digestives et peuvent déclencher des réactions du système immunitaire. Ces atteintes sont appelées troubles liés au gluten (en anglais *Gluten-Related Disorders*) et sont souvent confondues entre elles en population générale. On entend à tort et à travers "je suis allergique au gluten" ou "j'ai une intolérance au gluten" ou encore "je suis hypersensible/sensible au gluten". Cette thèse a pour but de s'interroger sur la terminologie et d'établir les différences entre allergie au blé, maladie cœliaque et sensibilité au gluten non cœliaque, ainsi que de voir le rôle que peut avoir le pharmacien d'officine dans leur prise en charge. Il a été montré que ces termes ne sont pas interchangeables car les mécanismes physiopathologiques sont différents. Par ailleurs, le terme « intolérance », qui n'implique pas de mise en jeu d'une réaction immunologique vraie, ne doit pas être utilisé dans le cas du gluten puisque les troubles liés au gluten font appel à différentes réactions du système immunitaire. Le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge des patients. Il peut délivrer des autotests pour la détection et le suivi de la maladie cœliaque, et prodiguer des conseils dans le suivi d'un régime sans gluten. Il doit vérifier les compositions des médicaments qu'il dispense et expliquer le fonctionnement des kits d'auto-injection d'adrénaline en sous-cutané au moment d'une première délivrance. Enfin, il a un rôle à jouer dans l'information du grand public et des patients sur les fausses idées véhiculées par les médias, industriels, sportifs ou influenceurs, sur le gluten. Un *flyer* a été élaboré dans cette optique, pour servir de support d'informations et de conseils pour les patients souffrant de troubles liés au gluten mais aussi pour démystifier le « sans gluten » en population générale.

MOTS CLES : allergie, hypersensibilité, sensibilité, intolérance, blé, gluten, maladie cœliaque

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Marie SOCHA	CITHEFOR	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
④ Alimentation – Nutrition
⑥ Pratique professionnelle

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE



FACULTE DE PHARMACIE

01 SEP. 2022

DEMANDE D'IMPRIMATUR

ARRIVEE

Date de soutenance : 26/09/2022

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Julie SAKIC</p> <p><u>Sujet</u> : LES TROUBLES LIÉS AU GLUTEN : "ALLERGIE", "INTOLÉRANCE" ET "SENSIBILITÉ", TERMINOLOGIE ET DIFFÉRENCES RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeure des universités Directeur : Mme Marie SOCHA, Maître de conférences des universités, praticien hospitalier Juges : M. François DUPUIS, Maître de conférences des universités M. Loïc SANNER, Docteur en pharmacie (officine)</p>	<p>Vu, Nancy, le 19/07/2022</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>M. Leininger-Muller M. Socha</p>  
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 19.08.2022</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p>Vu, Nancy, le 26 AOUT 2022</p> <p>La Présidente de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Hélène BOULANGER</p> <p>N° d'enregistrement : 12570 C</p>