

LE GLUTEN

Etat des lieux du Fonds français pour l'alimentation et la santé

SOMMAIRE

I. CE QU'IL FAUT SAVOIR SUR LE GLUTEN DU BLÉp.2
Le grain de blép.2
Le gluten et les protéines du blép.2
II. LES AUTRES CÉRÉALES ET LES PRODUITS CÉRÉALIERS : SOURCES DE GLUTEN ?p.4
Les céréales sources de glutenp.4
Les céréales qui ne sont pas sources de gluten.....p.4
Le gluten vital : un produit extrait du grainp.4
Le gluten dans les produits céréaliersp.5
Le gluten dans les produits non céréaliers.....p.5
Le rôle central du gluten dans la panification.....p.5
III. GLUTEN ET SANTÉp.6
L'allergie au blép.6
La maladie cœliaquep.8
L'hypersensibilité au gluten non cœliaque..... p.11
IV. LES CONTROVERSES AUTOUR DU GLUTEN p.14
Consomme-t-on plus de gluten aujourd'hui qu'autrefois ? p.14
Les pratiques agronomiques ont-elles sélectionné des blés plus riches en protéines sources du gluten ? p.14
Les effets des procédés agroalimentaires p.15
Devrions-nous tous adopter un régime sans gluten ? p.16
V. CONCLUSION p.18
VI. PERSPECTIVES p.19
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUESp.20
ANNEXE : RÉCAPITULATIF DES AFFECTIONS LIÉES AU GLUTENp.23

RESUME

Consommé depuis des millénaires, le gluten, formé après hydratation, à partir de certaines protéines (gluténines et gliadines) des céréales, principalement du blé, est bien toléré par la majorité de la population. Ses qualités technologiques en font un élément essentiel pour la fabrication du pain et autres transformations agroalimentaires des céréales. Il est responsable de certains problèmes de santé dont la prévalence est en augmentation bien que n'affectant qu'un faible pourcentage de la population : allergie au blé et maladie cœliaque (ou intolérance au gluten). A côté de ces affections bien caractérisées, il existe une hypersensibilité non cœliaque au gluten, souvent difficile à authentifier. Peu de données objectives permettent aujourd'hui d'attribuer au gluten l'augmentation des prévalences de ces troubles ; des hypothèses sont formulées quant au rôle des pratiques agronomiques et des procédés agroalimentaires. Une controverse existe autour du bienfondé des régimes sans gluten, qui sont de plus en plus pratiqués par des personnes qui ne sont pas concernées par les pathologies en question.

INTRODUCTION

Si le gluten (du latin *glue* qui signifie colle) est consommé quotidiennement par des millions d'individus depuis des millénaires et reconnu depuis longtemps pour ses qualités visco-élastiques essentielles à la panification, il est aujourd'hui associé à plusieurs problèmes de santé : maladie cœliaque, allergie au blé (dans le cas du gluten de blé), hypersensibilité non cœliaque au gluten.

Il n'est pas facile de faire la part des choses dans un contexte de forte médiatisation où de plus en plus de personnes s'auto-déclarent « intolérantes » ou « hyper-

sensibles », d'autant plus que les chercheurs invitent à considérer les données de prévalence avec beaucoup de précautions, compte tenu :

- du probable sous-diagnostic de la maladie cœliaque et de l'existence de formes silencieuses ou peu symptomatiques,
- de l'absence de marqueurs objectifs de l'hypersensibilité non cœliaque au gluten, dont l'existence ne repose que sur un diagnostic par exclusion,
- et enfin de l'hétérogénéité des définitions (des patho-

logies) utilisées dans les études (malgré les efforts d'harmonisation entrepris).

Les chercheurs semblent malgré tout s'accorder sur une véritable augmentation des prévalences des affections liées au gluten.

Pour expliquer la plus grande sensibilité actuelle au gluten, plusieurs facteurs sont envisagés, dont :

- une consommation accrue de gluten (malgré la dimi-

nution de la consommation de pain),

- une évolution des variétés de blé et des pratiques agricoles,

- une évolution des procédés agroalimentaires.

Cet état des lieux tente de faire la lumière sur ces différentes hypothèses, après un rappel sur les fonctionnalités du gluten et un point sur les maladies et troubles pour lesquelles son implication est établie ou encore en débat.

I- CE QU'IL FAUT SAVOIR SUR LE GLUTEN DU BLE

Le blé constitue la principale source de gluten de notre alimentation. Les propriétés rhéologiques particulières de certaines des protéines de réserve du grain (gluténines et gliadines, constitutives du gluten) permettent l'obtention, à partir de sa farine et après hydratation, d'une pâte souple et élastique essentielle dans les procédés de panification.

I-1- Le grain de blé

Le blé est une céréale apparentée à la famille des Poacées ou Graminées. On distingue différentes espèces de blé, en particulier : le blé tendre ou froment (*Triticum aestivum*, ssp *aestivum*), l'épeautre (*Triticum aestivum*, ssp *spelta*), l'engrain ou petit épeautre (*Triticum monococcum*, ssp *monococcum*), le blé dur (*Triticum turgidum*, ssp *durum*), et le blé khorasan (*Triticum turgidum*, ssp *Turanicum*) souvent vendu sous la marque Kamut®.

Le grain de blé, comme le grain de toutes les céréales, est un fruit non déhiscent, c'est-à-dire que le péricarpe (enveloppe de la graine, à l'origine du son après mouture

du grain) reste soudé à la graine (figure 1). Celle-ci comprend également un germe (3 % en masse) riche en protéines, sucres, lipides et minéraux. La partie centrale de la graine (albumen, 80-85 % en masse) présente la particularité d'être très riche en amidon (environ 82 %) et comprend des protéines (environ 12 %).

Le grain est un organe complexe, dans les compartiments duquel les différents composants d'intérêt nutritionnel, qu'ils soient des macronutriments (amidon, protéines, lipides), des micronutriments (vitamines, minéraux) ou des fibres, se répartissent de façon hétérogène. En particulier, certaines protéines, **les prolamines (gliadines et gluténines)** sont concentrées dans le compartiment majeur du grain, l'albumen amylicé. Elles constituent les protéines majeures du grain de blé. Elles forment une matrice plus ou moins compacte avec les grains d'amidon et ont la particularité d'être totalement insolubles dans l'eau.

I-2- Le gluten et les protéines du blé

Le gluten n'existe pas à l'état natif dans le grain de blé. Il se forme par hydratation de la farine, à partir des prolamines. Le terme de « gluten » désigne la substance azotée visqueuse obtenue après un lavage par l'eau qui ôte l'amidon et les protéines solubles.

Comparé aux céréales qui ne permettent pas d'obtenir du gluten (par exemple le maïs ou le riz), le blé présente des aptitudes technologiques particulières, notamment la capacité de la pâte, mélange de farine, d'eau, de sel et de levure ou de levain, à retenir les gaz produits par l'activité fermentaire puis à en limiter la

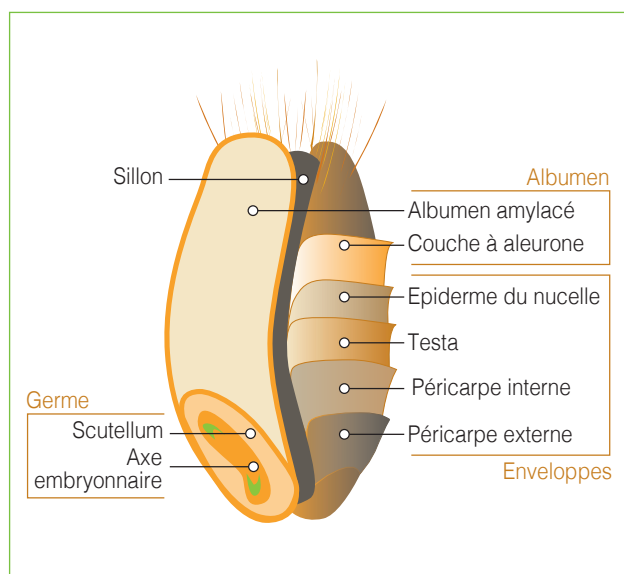


Figure 1. Structure du grain de blé¹

fuite au cours de la cuisson. Ceci est dû aux propriétés rhéologiques spécifiques des protéines du gluten.

Le chimiste américain Thomas Burr Osborne (1859-1929) a proposé un système de classification des protéines de réserve des céréales dès le 19^{ème} siècle, selon qu'elles sont solubles dans l'eau (albumines), dans les solutions salines (globulines), dans les solutions alcooliques (gliadines) et dans les acides ou bases dilués (gluténines)³ (figure 2). Le protocole d'extraction séquentielle des protéines de réserve développé par Osborne reste toujours d'actualité, mais on s'accorde aujourd'hui pour regrouper les gliadines et les gluténines dans la classe des prolamines, du fait de leur commune richesse en deux acides aminés, la proline et la glutamine. **Ces deux prolamines, gliadines et gluténines, vont former le gluten de blé dans la pâte.**

Gliadines et gluténines, les principales protéines du gluten, représentent 85 % des protéines de l'albumen amylicé du blé.

et 89 000 g/mol, tandis que les su-GFPM couvrent la gamme des 25 000 à 45 000 g/mol. Les polymères de gluténines, qui résultent de la liaison de ces protéines par des ponts disulfure intermoléculaires, sont constitués à environ 70 % en masse de su-GFPM.

Le poids moléculaire des gliadines et des gluténines a une influence sur la fonctionnalité et sur la digestibilité du gluten de blé.

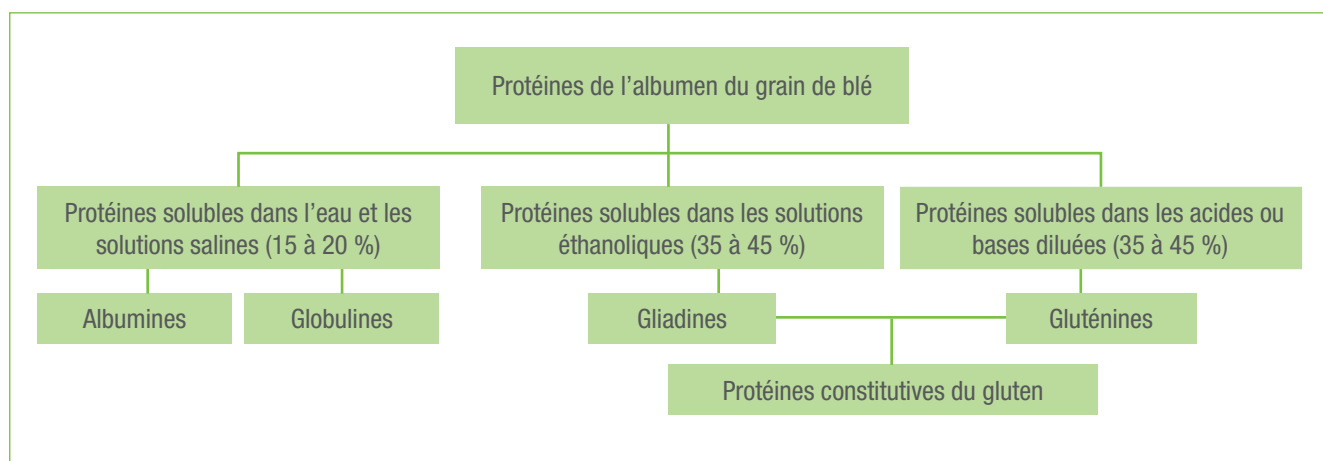


Figure 2 : Répartition des protéines de l'albumen du grain de blé

Les gliadines sont constituées d'un ensemble de 35 à 40 polypeptides. Elles sont classées en trois types selon leur mobilité électrophorétique à pH acide et leur taille : des α/β -gliadines, les plus mobiles, de plus bas poids moléculaire (30 000 g/mol), aux ω -gliadines, les plus lentes, de plus haut poids moléculaire (75 000 g/mol), en passant par les γ -gliadines (45 000 g/mol)⁴.

Elles présentent une composition en acides aminés très particulière, voire unique dans le monde vivant, du fait de leur exceptionnelle richesse en glutamine (38 à 40 % en masse) et en proline (13 à 16 % en masse). Cette richesse en proline influence leur structure secondaire en modifiant la configuration spatiale de la molécule et en conséquence rend plus difficile l'accès aux enzymes digestives.

Les gluténines se présentent comme des agrégats de protéines (appelées sous-unités gluténines, su-G), dont le poids moléculaire varie entre 100 000 et plus de 2 millions de g/mol. On distingue deux grands types de sous-unités gluténines, dites de haut (su-GHPM) et faible (su-GFPM) poids moléculaire. Les su-GHPM ont des masses moléculaires comprises entre 67 000

Les albumines et les globulines proviennent essentiellement du germe et de la couche à aleurone, assise cellulaire de l'albumen, fortement adhérente aux enveloppes périphériques (péricarpe du grain). Certaines ont un rôle métabolique et participent au développement du grain, d'autres sont des enzymes hydrolytiques qui joueront un rôle essentiel au début de la germination. D'autres encore assurent des fonctions de protection du grain comme les LTP (*Lipid Transfer Protein*) ou les thionines, qui présentent une activité antifongique, ou comme les inhibiteurs amyliques et trypsiques (ATI) qui protègent contre l'action hydrolytique des sucs digestifs des insectes piqueurs s'attaquant aux cultures. Du fait de leur richesse en cystéine formant des ponts disulfures, ces protéines s'avèrent particulièrement résistantes à la dénaturation thermique et aux protéases digestives. Une partie de ces protéines se retrouvent intégrées à la masse visco-élastique que constitue le gluten de blé. Ainsi, ce dernier contient aussi des albumines et des globulines, même si les gliadines et les gluténines, responsables de ses propriétés rhéologiques recherchées, sont ses principales protéines (85 %).

II- LES AUTRES CEREALES ET LES PRODUITS CEREAALIERS : SOURCES DE GLUTEN ?

Hormis le blé, d'autres céréales sont également sources de gluten. Dans l'alimentation des Français, l'apport de gluten passe principalement par la consommation de produits céréaliers et en premier lieu de pain.

Les céréales les plus consommées dans les pays occidentaux sont le blé (le blé tendre surtout, utilisé pour la fabrication du pain, des biscuits, etc. mais aussi le blé dur, utilisé pour la fabrication des pâtes et semoules), le riz, le maïs et l'orge. La consommation des autres céréales (seigle, avoine, engrain, millet, sorgho) reste anecdotique. Notons que le sarrasin et le quinoa, bien que cultivés pour leurs graines, ne sont pas des céréales car ils n'appartiennent pas à la famille des Poacées (Graminées). On parle alors de « pseudo-céréales ».

II-1- Les céréales sources de gluten

Les prolamines présentes dans l'engrain, l'épeautre, l'orge (hordéines) et le seigle (sécalines) sont génératrices de gluten.

Dans le cas de l'avoine, qui contient majoritairement des protéines solubles dans les solutions salines, les teneurs en prolamines (avénines) sont beaucoup plus faibles (5 à 15 %) que dans le cas des autres céréales⁵. De plus, la structure primaire des avénines s'éloigne (tout en restant relativement proche) de celle des prolamines du blé, de l'orge et du seigle, leur donnant une structure tertiaire plus facilement hydrolysable par les enzymes digestives^{6,7}.

II-2- Les céréales qui ne sont pas sources de gluten

Les prolamines du maïs (zéines), du sorgho et du riz présentent une structure primaire (séquence en acides aminés) différente de celle des prolamines du blé ; elles ne sont pas génératrices de gluten. Le sarrasin et le quinoa n'étant pas des céréales, ils ne sont pas sources de gluten.

II-3- Le gluten vital : un produit extrait du grain

Au début du 18^{ème} siècle, Jacopo Bartolomeo Beccari, médecin et chimiste italien, est le premier à avoir isolé le gluten en le séparant de l'amidon à partir d'un pâton de farine et d'eau, manuellement trituré sous un filet d'eau. C'est vers 1835 qu'Emile Martin met en pratique la technique de

Beccari pour obtenir de l'amidon de blé à une échelle industrielle⁸. En corollaire, le procédé, à l'époque entièrement réalisé manuellement, permet d'obtenir le gluten. Depuis cette époque, le procédé d'extraction du gluten s'est mécanisé mais est globalement resté inchangé. Le métier de l'amidonnerie-féculerie consiste à séparer les constituants du grain : l'amidon, les protéines, l'enveloppe cellulosique, les fractions solubles et le germe.

La farine de blé issue des moulins est mélangée à de l'eau avant séparation des constituants : le gluten est la fraction protéique insoluble, séparée de la farine par voie humide. Ce gluten humide est alors centrifugé pour être essoré. Pour ne pas détériorer les propriétés fonctionnelles des protéines, ce gluten est finalement séché à une température inférieure à 70°C. Ce gluten est alors nommé «gluten vital de blé». Réhydraté, il retrouve ses propriétés fonctionnelles, visco-élastiques.

Dans le gluten vital, qui contient en premier lieu les protéines insolubles du blé, les gliadines représentent 45 à 50 % des protéines, alors que leur proportion est classiquement de 40 à 45 % dans le blé ; et les gluténines 50 à 65 %, alors que leur proportion est classiquement de 40 à 45 % dans le blé. Le gluten vital contient environ 75 % de protéines, 5-10 % de lipides et 5-10 % de polysaccharides^{9,10}.

Le gluten vital produit industriellement est utilisé en France à hauteur de 0,5 à 1 % pour renforcer la qualité boulangère des pains courants (bâtard, baguette). Son ajout est nécessaire pour aider au développement de la pâte dans certains cas :

- lorsqu'on utilise des farines à taux d'extraction élevé (*i.e.* moins blanches, ex : farine T80 *versus* T45) ou auxquelles on a ajouté des sons (pains aux sons),
- lorsque la formule est riche en ingrédients autres que de la farine de blé (graines de céréales, œufs et matières grasses pour les viennoiseries),
- pour corriger la faible teneur en protéines de certaines farines,
- dans le cas des pains provenant des terminaux de cuisson de pâtons congelés (points chauds), car

les propriétés rhéologiques du gluten se dégradent rapidement au cours du stockage à -18°C.

L'apport de gluten (dont le gluten vital) dans l'alimentation des Français passe principalement par la consommation de pains et autres produits céréaliers (biscuits, biscottes, moelleux), de semoule et de pâtes alimentaires ; l'utilisation du gluten vital dans d'autres produits alimentaires (charcuteries, plats cuisinés, aliments panés, épices, sauce de soja, etc.) reste quantitativement peu importante.

II-4- Le gluten dans les produits céréaliers

Les produits issus du blé tendre mais aussi du blé dur, de l'orge, du seigle, de l'épeautre et du petit épeautre (ou engrain) contiennent du gluten dans des proportions variables, en fonction de la teneur en prolamines des farines et des quantités mises en œuvre, mais aussi des recettes. Parmi ces produits, les produits céréaliers les plus consommés en France sont :

- le pain (46 kg consommés/personne/an),
- les pâtes et la semoule (respectivement 7,8 kg et 1,5 kg/personne/an),
- les biscuits, viennoiseries, biscottes et autres produits moelleux (ex : pâtisseries) et croustillants (6,5 kg/personne/an),
- les céréales de petit déjeuner (2 kg/personne/an).

Les pâtes et la semoule sont produites à partir du blé dur, plus riche en prolamines que le blé tendre utilisé en panification. Les biscuits, biscottes, viennoiseries et produits moelleux ou croustillants contiennent des teneurs plus ou moins importantes en gluten, en fonction des quantités de farine et d'eau, variables selon les différentes recettes (produits secs comme les biscuits ou les biscottes et produits moelleux comme les brioches ou le pain de mie), mais aussi du fait de la diversité des procédés (notamment de cuisson) et des formulations. Il en est de même pour les céréales de petit déjeuner qui représentent une famille très diversifiée de produits et peuvent contenir un mélange de différentes céréales (blé, orge, riz, maïs). Pour les plus élaborés de ces produits (flocons toastés), il est parfois ajouté du malt d'orge (qui contient du gluten) au cours de la fabrication. Le gluten vital est souvent utilisé dans les produits de la meunerie, de la boulangerie et de la pâtisserie pour ses propriétés fonctionnelles.

II-5- Le gluten dans les produits non céréaliers

Le gluten peut être utilisé dans l'industrie alimentaire dans le secteur des viandes reconstituées,

Du gluten dans la bière

L'orge est consommée essentiellement sous forme d'un produit dérivé, la bière (30 litres/personne/an en moyenne en France).

L'ébullition lors du brassage conduit à l'insolubilisation de nombreuses protéines dont les hordéines. Leur faible teneur dans les bières¹¹ ne permet pas pour autant une tolérance par les patients cœliaques.

des charcuteries, des soupes, des sauces, des plats préparés... et aussi dans des secteurs non alimentaires comme la cosmétologie. Le gluten est alors utilisé en tant qu'ingrédient pour ses qualités fonctionnelles : il permet de lier les sauces, de donner une texture plus homogène ou de la cohésion aux préparations à base de viande ou de certaines charcuteries.

II-6- Le rôle central du gluten dans la panification

La panification est un processus qui comprend trois étapes : le pétrissage, la fermentation et la cuisson¹². Quels que soient les produits de panification (pains de tradition, pain de campagne, baguette, viennoiseries, etc.), le procédé reste schématiquement le même, seules les formulations changent (type de farine, ajout de matières grasses, additifs et auxiliaires technologiques).

Le pétrissage est une étape au cours de laquelle le gluten se constitue : les agrégats et polymères de gluten qui assurent l'adhésion entre les grains d'amidon se forment et se réarrangent. Cette étape conduit à une structure amylo-protéique visco-élastique capable de retenir les gaz. La teneur en eau est essentielle au développement de la pâte au cours du pétrissage. Les bulles d'air incluses au pétrissage vont permettre le transfert du gaz carbonique produit lors de la fermentation et *in fine* l'expansion de la pâte. L'oxygène piégé va également permettre des réactions d'oxydo-réduction aboutissant à la formation des polymères de gluténines. D'une façon générale, les gliadines interviennent sur l'extensibilité des pâtes alors que les gluténines interviennent sur son élasticité.

Les gliadines et gluténines constitutives du gluten de blé peuvent avoir, pour partie, des éléments de poids moléculaire élevé. Les molécules de gluténines sont polymérisées entre elles pour former

un réseau tridimensionnel qui permet aux molécules de gliadines de s'y agréger.

Le gluten, riche en proline et glutamine, compact et hydrophobe, est décrit comme résistant aux enzymes pancréatiques¹³. Le pétrissage peut être un facteur accentuant cette résistance, si celui-ci est inutilement long et intensif¹⁴.

La fermentation est considérée comme ayant un impact sur les propriétés élastiques et la rétention gazeuse de la pâte. L'hydrolyse du gluten par les protéases durant la fermentation nécessite une baisse de pH qui n'est pas toujours suffisante. Néanmoins, le recours à des levains contenant des bactéries lactiques (qui sécrètent des protéases), comparativement à l'utilisation de levures, conduit à une acidification de la pâte qui influence l'agrégation des protéines du gluten, limite les réarrangements structuraux des polymères et, en conséquence, rend le gluten plus digestible¹⁵.

La cuisson se déroule à environ 250°C en atmosphère humide. La croûte se forme rapide-

ment et constitue une barrière qui va maintenir la mie à environ 80-100°C. C'est principalement au niveau de la croûte que se produisent les réactions de Maillard entre les sucres réducteurs des farines (glucose, fructose) et les acides aminés, responsables de son brunissement. Au sein de la mie, la montée en température conduit à des réarrangements importants des ponts disulfures entre les protéines du gluten mais également avec certaines protéines solubles. Durant cette cuisson, les protéines sont en partie dénaturées. Cette dénaturation est *a priori* importante pour assurer l'accès aux enzymes du tube digestif. Elle implique trois paramètres principaux : la teneur en eau, le temps et la température. La tendance actuelle, pour des raisons d'économie d'énergie et de goût des consommateurs, étant à la diminution des barèmes de cuisson, ces paramètres doivent être pris en compte pour expliquer l'éventuelle augmentation de l'hypersensibilité au gluten. Bien que des études sur la digestibilité des polymères de gluten manquent, on ne peut exclure, sur la base d'études *in vitro*¹⁶, qu'une moindre cuisson puisse augmenter la résistance à la protéolyse enzymatique.

III- GLUTEN ET SANTE

Le gluten ne représente pas en soi un composant « toxique » pour l'Homme : il est bien toléré par la majorité des consommateurs. Il est cependant clairement impliqué dans deux processus pathologiques de nature immunologique nettement caractérisés : l'allergie au blé et la maladie cœliaque (figure 3). L'hypersensibilité non cœliaque au gluten est moins bien caractérisée^{17,18,19}.

III-1- L'allergie au blé

Les réactions allergiques aux protéines de céréales peuvent être causées par différents types d'expositions : ingestion, inhalation, contact. Nous ne traiterons pas ici de l'allergie respiratoire professionnelle à la farine de céréales (asthme du boulanger). L'allergie alimentaire au blé peut être une allergie immédiate liée à la présence d'immunoglobulines E spécifiques (allergie IgE-dépendante) ou non-IgE-dépendante (allergie retardée) dont les tableaux cliniques sont variés (gastro-entérite à éosinophiles, eczéma de contact). Diverses

Les « céréales contenant du gluten » font partie de la liste des 14 allergènes considérés comme majeurs au sens de la réglementation européenne en vigueur²¹ pour l'étiquetage des aliments, avec le lait de vache, l'œuf, le soja, la cacahuète, les fruits à coques, le céleri, la moutarde, le sésame, les sulfites, le lupin, le poisson, les mollusques et les crustacés.

protéines du blé, parmi lesquelles les protéines génératrices du gluten, sont impliquées. Les personnes porteuses d'allergies alimentaires au blé ont dans 60 % des cas des IgE spécifiques vis-à-vis des fractions α et β gliadines et des fractions LMW gluténines (gluténines de faible poids moléculaire -LMW = *Low Molecular Weight*)²⁰.

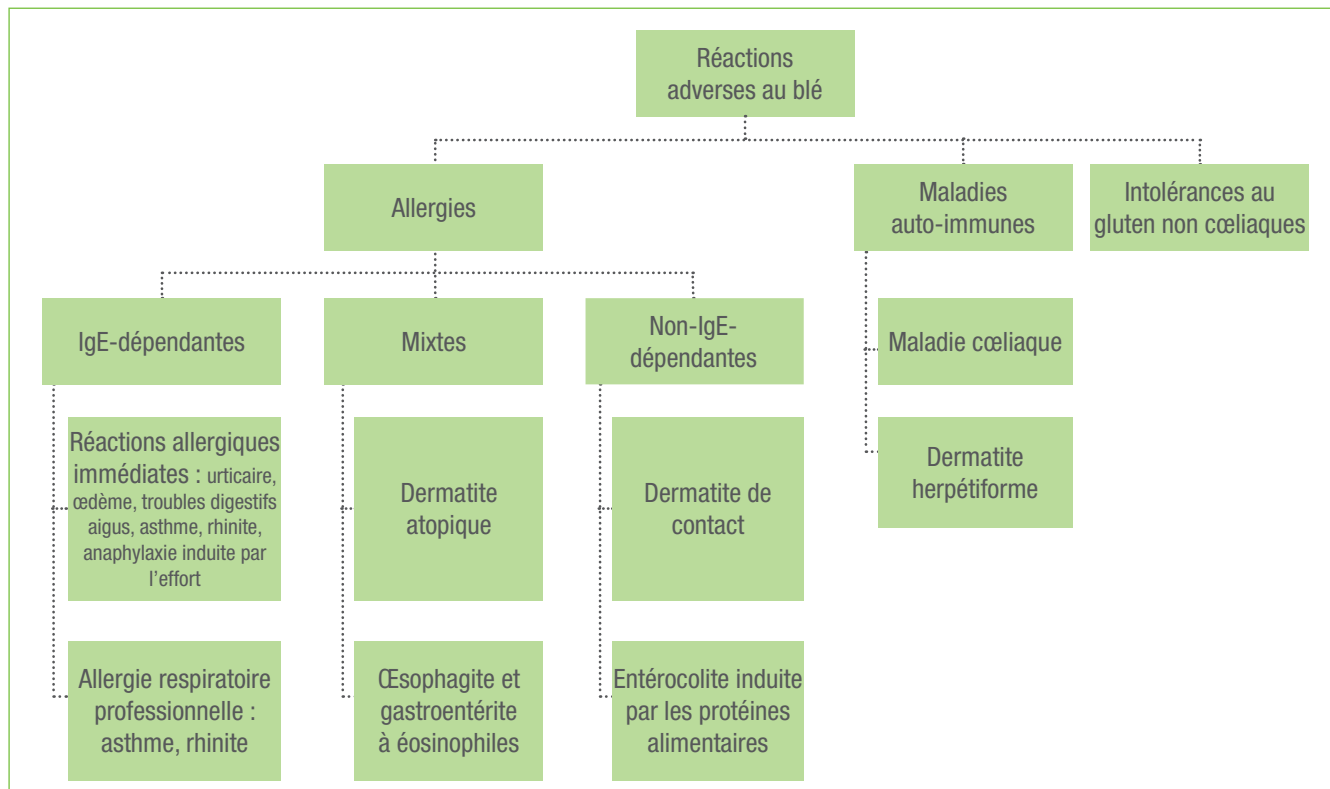


Figure 3 : Réactions adverses au blé

Selon les études, **l'allergie alimentaire au blé** touche entre 0,5 et 9 % des enfants européens et entre 0,5 et 1 % des adultes.

Chez l'enfant, elle débute le plus souvent au cours des deux premières années, après ingestion de blé sous différentes formes. Elle a le plus souvent une évolution favorable, une tolérance s'installant avec l'âge²². Les symptômes peuvent être une diarrhée chronique de type malabsorption, une cassure de la courbe de croissance et un ballonnement abdominal. Elle se manifeste souvent par des symptômes de type « anaphylactique » : urticaire, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique (rare chez les nourrissons). La plupart des enfants allergiques au blé souffrent également de dermatite atopique (eczéma) et présentent souvent d'autres allergies alimentaires dans le contexte d'un terrain héréditaire : le terrain atopique.

Une vingtaine de protéines peuvent être impliquées dans l'allergie alimentaire au blé :

- les protéines de la fraction albumine/globuline (A/G) du blé : environ 90 % des enfants allergiques présentent des IgE reconnaissant la fraction A/G, et notamment vis-à-vis de certaines protéines comme la protéine de transfert de lipides (LTP) ou les inhibiteurs d' α -amylase (ATI).
- les protéines du gluten : toutes les classes de gliadines et gluténines peuvent être impliquées dans les réponses IgE-dépendantes des enfants. 55 %

reconnaissent les prolamines et, parmi celles-ci, les α -gliadines sont reconnues le plus fréquemment avec les concentrations en IgE les plus élevées.

Chez les adultes, les allergènes sont majoritairement des gliadines et quelques gluténines²³.

L'anaphylaxie au blé induite par l'effort (AIE) est une forme particulière d'allergie alimentaire au blé ; elle est décrite chez l'adolescent et l'adulte.

L'allergie au blé IgE-dépendante : les mécanismes

Comme pour toutes les allergies alimentaires IgE-dépendantes, lors du premier contact des allergènes (ici du blé) avec le système immunitaire, celui-ci produit des IgE circulantes, qui se fixent à la surface des cellules de type basophiles ou mastocytes. C'est **la phase de sensibilisation**. Lors d'une exposition ultérieure à ces mêmes allergènes, ces derniers vont être reconnus par les IgE fixées sur ces cellules, entraînant la libération des substances inflammatoires (histamine) dans le milieu extracellulaire ; cette deuxième étape correspond à **la phase de déclenchement ou réaction allergique**.

Cette allergie est induite par l'ingestion de blé 2 à 4 heures avant la pratique d'un exercice physique ou juste après l'effort, alors que le blé est bien toléré en l'absence d'effort physique. Les symptômes sont variables, allant de l'urticaire au choc anaphylactique^{18, 24, 25}.

Le diagnostic d'allergie au blé peut utiliser plusieurs outils :

- **un test cutané, le « prick test »** (qui consiste en une puncture épidermique) pour les allergies IgE-dépendantes²⁶ ; ou le « patch test », plus pertinent, pour les allergies retardées non IgE-dépendantes ou lorsqu'il existe une dermatite atopique (*atopy patch-test*). Ces tests doivent être réalisés avec les ingrédients natifs (farine de blé, gluten), les extraits commerciaux ne contenant pas de gluten du fait de son insolubilité ;
- **la détection d'IgE spécifiques** d'allergènes alimentaires dans le sérum est recommandée dans l'anaphylaxie d'effort vis-à-vis de l' ω -5-gliadine²⁷. Chez un sujet sensible aux pollens notamment de graminées, l'interprétation de la présence d'IgE spécifiques au blé (graminée domestique) est délicate

Attention à l'autodiagnostic !

La Société française d'allergologie (SFA) met en garde³⁰ contre l'utilisation inappropriée de tests de dosage des IgG (immunoglobulines G) anti-aliments, dits « dosages d'intolérances alimentaires ». De plus en plus de sujets ont recours à ces tests, qui prétendent diagnostiquer des allergies et intolérances alimentaires. La synthèse d'IgG anti-aliments est un phénomène immunologique normal, impliqué dans la tolérance de l'organisme humain vis-à-vis des aliments. Ces IgG sont produites suite au passage de fragments de protéines incomplètement digérés à travers la barrière intestinale. Elles reflètent les habitudes alimentaires du sujet et sont orientées vis-à-vis des aliments couramment consommés. Les dosages d'IgG anti-aliments ne permettent pas de diagnostiquer une hypersensibilité au gluten (ni une allergie ni une maladie cœliaque). En plus d'être inutiles et onéreux (200 à 500 euros), les tests IgG anti-aliments peuvent retarder le diagnostic d'une pathologie sérieuse. En cas de suspicion d'intolérance au gluten ou d'allergie au blé, l'avis du médecin est indispensable. C'est lui qui jugera de l'opportunité de demander un avis gastro-entérologique ou allergologique.

car elle témoigne le plus souvent d'une réactivité croisée avec les pollens sans signification clinique ;

- le test étudiant **l'activation *in vitro* des cellules basophiles**, de réalisation technique plus complexe, peut être un outil sensible pour étudier la réactivité et l'apparition d'une tolérance dans le contexte d'une allergie IgE-dépendante²⁸ ;

- le **test de réintroduction par voie orale en double aveugle**, réalisé en milieu spécialisé, permet de confirmer le diagnostic et de déterminer le seuil réactogène pour adapter le régime d'éviction et envisager la mise en place d'un protocole de tolérance orale. Ce test peut être couplé à un effort physique contrôlé pour diagnostiquer une anaphylaxie induite par l'effort. Dans les réactions d'hypersensibilité retardée, notamment digestives, il est parfois nécessaire d'effectuer un test de réintroduction du blé pendant 7 à 15 jours²⁹.

Le traitement repose sur le régime d'éviction du blé mais aussi des protéines constitutives du gluten, d'où l'exclusion également du seigle, de l'orge, voire de l'avoine. Pour l'anaphylaxie d'effort, il est recommandé à la personne allergique de ne pas consommer de produits à base de blé 4 à 5 heures avant et après un effort physique³¹.

III-2- La maladie cœliaque

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie d'origine auto-immune, se développant chez des sujets génétiquement prédisposés, en relation avec l'ingestion de gluten. Le terme d'intolérance au gluten est historiquement utilisé³².

Son origine auto-immune est confirmée par la présence d'auto-anticorps sériques, en particulier anti-transglutaminase tissulaire (tTG) et anti-endomysium (EMA), et par l'association fréquente à d'autres maladies auto-immunes retrouvées chez 20 % des patients (dermatite herpétiforme, thyroïdite, diabète de type 1, cirrhose biliaire primitive...)³³.

L'existence d'une **prédisposition génétique** est bien reconnue à l'heure actuelle. Parmi les facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité à la maladie, se trouvent principalement les gènes codant pour un complexe majeur d'histocompatibilité (système de reconnaissance du soi en immunologie formé par les antigènes des leucocytes humains, dits HLA), plus précisément le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Plus de 99 % des malades cœliaques expriment un HLA-DQ2 ou -DQ8, si bien que leur absence permet de ne pas retenir le diagnostic. D'autres gènes HLA mais aussi non HLA (plus de 40 à ce jour), plus ou moins identifiés, interviendraient dans le développement de la maladie^{34, 35}.

Diverses altérations du microbiote intestinal (composition et fonctions) ont été constatées dans la MC. Elles pourraient jouer un rôle dans sa pathogénie (et/ou sa prévention et son traitement) grâce aux interactions entre microbiote, génétique individuelle et environnement. Il est trop tôt pour tirer des conclusions utiles des études en cours³⁶.

La prévalence de la maladie cœliaque est passée de 0,03 % dans les années 1970 à une prévalence actuelle estimée entre 0,56 % et 1,26 % en Europe, aux Etats-Unis ou en Afrique du Nord (plus rare en Afrique noire). Cette augmentation s'explique en partie par une meilleure reconnaissance des formes silencieuses ou atypiques de la maladie, qui sont actuellement les formes les plus fréquentes^{32,37}. Des modifications environnementales récentes ont été également mises en cause (cf. IV). La MC se révèle soit dans l'enfance, soit de plus en plus souvent à l'âge adulte, même tardivement, avec 20 % des cas avérés diagnostiqués après 60 ans. Le diagnostic est de mieux en mieux fait chez l'adulte ; on pensait, il y a une vingtaine d'années, que la maladie cœliaque n'existait que chez l'enfant. Comme pour les autres maladies auto-immunes, la MC est plus fréquente chez les femmes, qui sont deux à trois fois plus touchées que les hommes³⁸.

L'apparition de l'intolérance au gluten ne survient pas nécessairement lors de l'introduction du gluten dans l'alimentation du jeune enfant mais peut survenir à n'importe quel moment de la vie. La Société française de pédiatrie émet la recommandation suivante : « L'introduction du

Mécanisme

Dans la maladie cœliaque, c'est principalement la gliadine, et spécifiquement le fragment peptidique 33-mer, qui résiste à la protéolyse lors de la digestion et qui sert d'antigène primitif pour la prolifération des lymphocytes T. L'activation des lymphocytes T conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires (cellules NK), à l'origine de la destruction des cellules épithéliales intestinales, conduisant à une atrophie villositaire caractéristique et à la stimulation d'autres cellules immunitaires, les lymphocytes B, qui produisent différents anticorps (anti-tTG2, anti-gliadine, anti-réticuline, anti-endomysium).

gluten entre 4 et 6 mois révolus n'a pas d'influence, positive ou négative, sur le risque ultérieur de maladie cœliaque. Quel que soit l'âge choisi pour l'introduction du gluten (jamais avant 4 mois), celle-ci doit être débutée par de faibles quantités. »³⁹

Chez le petit enfant, la présentation clinique classique comporte un retard de croissance et des signes digestifs avec, dans 50 % des cas, une malabsorption à l'origine de diarrhées, d'une entéropathie exsudative et de carences (fer, folates, calcium, vitamine D...). On peut observer classiquement une cassure de la courbe de poids vers l'âge de 6 mois, après l'introduction des farines lactées. Mais d'autres présentations cliniques sont possibles et de plus en plus reconnues par les pédiatres, qu'elles soient digestives (constipation, vomissements, douleurs abdominales) ou extradigestives (ostéopénie, retard statural, retard pubertaire, anémie ferriprive, aphose buccale récurrente, etc.)⁴⁰.

Chez l'adulte et le grand enfant, la forme classique associant diarrhée, malabsorption, amaigrissement voire dénutrition, douleurs abdominales et carences multiples est devenue rare. La plupart des cas sont actuellement diagnostiqués sur :

- des formes atypiques avec symptômes extradigestifs : ostéoporose, cytolysé hépatique, anémie, etc. ;
- des formes peu symptomatiques avec symptômes digestifs pouvant correspondre à un tableau de colopathie fonctionnelle ;
- des formes silencieuses découvertes à l'occasion d'un dépistage proposé aux apparentés au

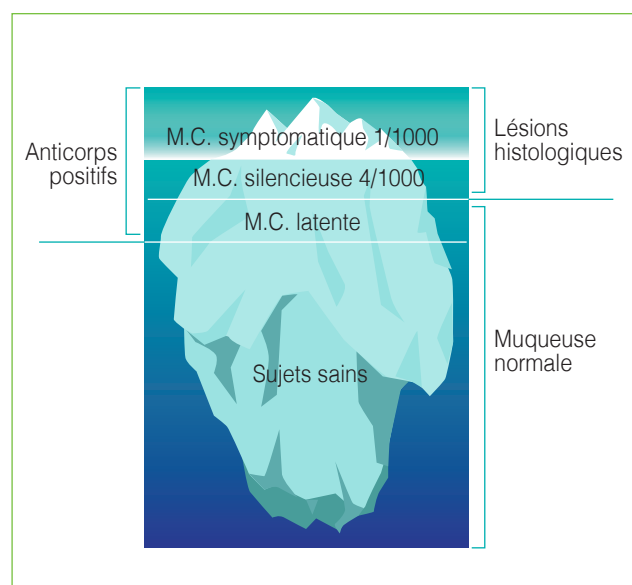


Figure 4 : Modèle de l'iceberg de la maladie cœliaque (MC) - D'après Fasano et Catassi⁴³

Un régime sans gluten strict est très contraignant et doit être prescrit pour répondre à un vrai besoin : maladie cœliaque, allergie au blé, hypersensibilité non cœliaque au gluten dûment diagnostiqués.

premier degré (enfants et parents) des patients cœliaques et aux patients atteints de pathologies auto-immunes^{38,41}.

Les protéines impliquées dans la pathogénie de la MC sont les prolamines du blé, du seigle et de l'orge ; ce sont elles qui forment le gluten (*cf.* I). Dans l'avoine, les prolamines (avénines) sont présentes en bien moindre quantité et cette céréale semble pouvoir être tolérée par une majorité des malades cœliaques. La non éviction de l'avoine peut permettre aux patients de profiter de ses excellentes qualités nutritionnelles (richesse en fibres, vitamines, minéraux, antioxydants, lipides riches en acides gras polyinsaturés), contribuant ainsi à l'amélioration de leur statut nutritionnel. En tant que pseudo-céréales, le sarrasin et le quinoa ne sont pas sources de gluten et ne présentent pas de risque de réactions immuno-allergiques croisées.

Une classification des formes de la MC se fait en fonction de la clinique, des sérologies et de l'histologie⁴² :

- les formes symptomatiques : atrophie villositaire, sérologies positives, signes cliniques ;

- les formes silencieuses : atrophie villositaire, sérologies positives, mais avec expression clinique minime ou absente ;

- les formes latentes : patients ayant eu un diagnostic antérieur de MC, qui ont répondu au régime sans gluten (RSG) avec normalisation histologique. Il peut aussi s'agir de sujets HLA DQ2/DQ8 avec des sérologies positives, mais sans signe clinique ni atrophie villositaire.

Le modèle de l'iceberg a souvent été proposé pour décrire la répartition de ces différentes formes dans la population (figure 4 page 9).

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur :

- en première intention, **les tests sérologiques** mettant en évidence les auto-anticorps anti-transglutaminase tissulaire (IgA anti-tTG), les plus fiables, et les anticorps anti-endomysium (IgA anti-EMA) à titre de confirmation, surtout chez les jeunes enfants (remboursement partiel)^{33,44}. Si les signes cliniques sont évocateurs et ces anticorps négatifs, la recherche d'anticorps IgG anti-tTG est préconisée. Il existe cependant des MC séronégatives (chez 5 à 12 % des patients) ;

- les **biopsies bulbo-duodénales** faites au cours d'une fibroscopie gastroduodénale et qui sont indispensables avant la prescription d'un RSG. La classification de Marsh-Oberhuber reconnaît cinq stades histologiques, depuis l'augmentation isolée des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 % ; Marsh I) jusqu'à l'atrophie villositaire totale (Marsh IIIc)⁴⁵ (figure 5). Chez l'enfant, la biopsie duodénale peut être évitée si l'enfant ou l'adolescent présente des symptômes évocateurs de MC et des anticorps anti-tTG supérieurs à 10 fois la limite supérieure à la normale (ESPGHAN)⁴⁶. Les recommandations, dans ce cas, sont de confirmer par une recherche d'anticorps anti-EMA et un typage HLA (typage des antigènes d'histocompatibilité).

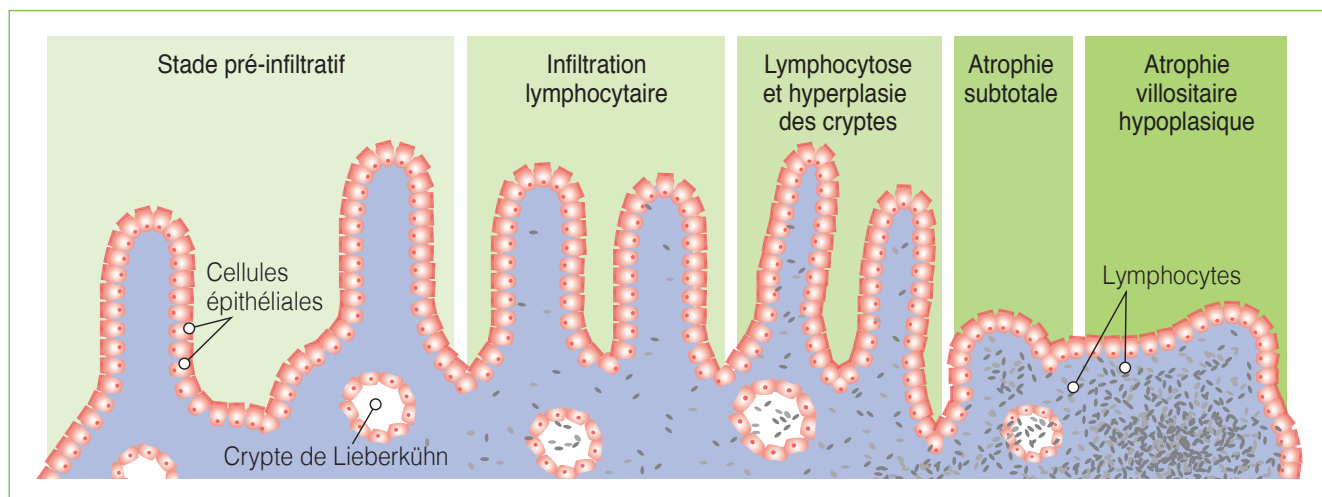


Figure 5 : Altérations de la muqueuse intestinale jéjunale selon le système de classification de Marsh⁴⁷ (avant modification par Oberhuber et al.⁴⁵)

Les anomalies anatomopathologiques de la muqueuse intestinale ne sont présentes que si le patient consomme du gluten, et se normalisent sous régime d'éviction (RSG).

Le traitement de la MC repose à l'heure actuelle sur un régime sans gluten strict à vie, ce qui impose des contraintes importantes. Toutefois, de nouvelles stratégies thérapeutiques (alternatives ou complémentaires au RSG) sont actuellement à l'étude : résine polymérique piégeant le gluten intra-luminal, complément enzymatique pour dégrader le gluten, vaccination, etc.

Le diagnostic différentiel entre une allergie alimentaire au blé à forme digestive chez l'enfant et une maladie cœliaque est parfois difficile, la biopsie duodénale pouvant y retrouver une duodénite non spécifique avec infiltration lymphoplasmocytaire, parfois d'éosinophiles et de mastocytes, voire une atrophie villositaire partielle⁴⁸ (tableau 1).

Tableau 1 : Différences entre allergie au blé et maladie cœliaque⁴⁸

	Maladie cœliaque	Allergie au blé
IgA anti-endomysium	+	-
IgA anti-transglutaminase	+	-
Atrophie villositaire partielle	+	+/-
Patch-test au blé	-	+
HLA DQ2/DQ8	> 95 %	20 %
Efficacité du régime d'exclusion	+	+
Evolution à long terme	Persistance	Guérison

III-3- L'hypersensibilité au gluten non cœliaque

En dehors de l'allergie au blé et de la maladie cœliaque (MC), des symptomatologies associées au gluten pour lesquelles ni les mécanismes allergiques ni les mécanismes auto-immuns ne sont identifiés ont été rapportées. Ces réactions symptomatiques sont actuellement dénommées « sensibilité au gluten non cœliaque », « sensibilité au gluten »^{35,49} et, plus communément en France, « hypersensibilité au gluten non cœliaque » (HSGNC).

Dans un contexte où le régime sans gluten fait l'objet d'une popularité grandissante, pour des raisons pas toujours médicales, l'existence même d'une hypersensibilité au gluten non cœliaque

Vers une définition consensuelle

La définition de l'HSGNC a fait l'objet de trois conférences de consensus depuis 2010^{35,52,53}. La définition retenue par les experts est la suivante : « Entité clinique au cours de laquelle l'ingestion de gluten entraîne des symptômes digestifs et/ou extradiigestifs et qui régressent sous régime sans gluten, après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque ». Cette définition constitue un premier jalon indispensable pour l'étude et la meilleure compréhension de l'hypersensibilité au gluten.

s'avère difficile à établir et fait l'objet d'un débat majeur dans la communauté scientifique.

L'HSGNC a été décrite pour la première fois en 1976 puis en 1978⁵⁰ et a ensuite été quelque peu oubliée, ne faisant l'objet que de rares publications. En 2010, Sapone *et al.*⁵¹ décrivent la MC et l'HSGNC comme deux entités distinctes, régies par des mécanismes pathogéniques différents. Depuis cette publication, plusieurs articles ont été publiés sur l'HSGNC par des groupes indépendants essayant d'en définir la présentation clinique, de décrire son épidémiologie et sa pathogénèse.

L'hypersensibilité non cœliaque au gluten suscite encore des débats, non seulement en raison des difficultés que soulève sa distinction avec d'autres entités pathologiques, mais surtout parce que le rôle même du gluten dans les troubles qui lui sont attribués a été contesté.

Les difficultés du diagnostic

L'HSGNC induit le plus souvent une association de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs. Des symptômes digestifs identiques à ceux du syndrome de l'intestin irritable (SII) (qui peut être induit par d'autres aliments), tels que douleurs abdominales, gaz, ballonnements, transit irrégulier, sont fréquemment décrits, rendant la distinction difficile. Le diagnostic différentiel est facilité pour les patients qui décrivent certains symptômes extra-digestifs, présents dans 10 à 40 % des cas³⁵ et absents dans le SII (eczéma, éruption cutanée, sensation d'esprit embrumé, de léthargie, anémie, engourdissements des membres, douleurs articulaires et musculaires), mais d'autres symptômes extra-digestifs sont communs aux deux pathologies, comme la fatigue, la dépression ou les céphalées. Chez l'enfant, il s'agit principalement de symptômes diges-

Le diagnostic d'hypersensibilité au gluten non cœliaque ne doit être porté qu'après exclusion d'une maladie cœliaque et d'une allergie au blé.

tifs, tels que douleurs abdominales et diarrhée chronique sans perte de poids.

La prévalence de l'HSGNC au sein de la population générale est actuellement difficile à déterminer pour plusieurs raisons : beaucoup de personnes concernées procèdent à un autodiagnostic et débutent un RSG sans avis médical ; le diagnostic reste incertain en l'absence de biomarqueurs reconnus ; les études disponibles utilisent des définitions variables, avec une recherche incomplète des diagnostics alternatifs que sont la MC et l'allergie au blé. Les rares études, menées en Nouvelle-Zélande, aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Italie, trouvent une prévalence extrêmement variable de l'HSGNC (de 0,5 % à 13 %) ^{55,56}, ce qui atteste des difficultés diagnostiques. Au moment où ils consultent, beaucoup de patients ont déjà fait seuls la relation entre les aliments contenant du gluten et leur symptomatologie et adoptent déjà un régime « sans gluten » (soit uniquement sans gluten, soit sans autre chose également, sans lait de vache notamment), parfois depuis plusieurs mois. Cela rend la démarche diagnostique difficile, notamment l'élimination d'une MC, et ce,

Hypersensibilité au gluten ou syndrome de l'intestin irritable ?

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une pathologie fonctionnelle touchant 10 à 20 % de la population dans les pays industrialisés ⁵⁴, caractérisée par des douleurs abdominales et des troubles chroniques du transit. Compte tenu de l'efficacité du régime pauvre en FODMAPs (cf. l'encadré p.13 « Focus sur les FODMAPs ») pour soulager les symptômes du SII, et du rôle débattu des FODMAPs dans l'HSGNC, certains auteurs suggèrent que l'HSGNC ne serait pas une entité clinique propre différente du SII mais plutôt un sous-groupe de SII.

d'autant plus que, très souvent, les patients ne veulent pas envisager un test de réintroduction du gluten, compte tenu du bénéfique (supposé ou réel) ressenti avec le RSG.

Un récent travail italien chez des sujets se déclarant hypersensibles au gluten montre qu'en fait un nombre important éprouve les mêmes symptômes sous placebo ⁵⁷.

Pathogénie de l'hypersensibilité au gluten non cœliaque

Plusieurs auteurs suggèrent que l'HSGNC a une pathogénie distincte de celle de la MC et de l'allergie au blé avec l'implication non pas d'une réponse immunitaire adaptative mais d'une réponse immunitaire innée ^{19,35,49}. Il a été décrit des anomalies du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux de la muqueuse duodénale, une augmentation de la perméabilité de la muqueuse exposée à la gliadine avec une réponse très proche de celle observée dans une MC active, et supérieure à celle de sujets témoins.

Malgré la présence de symptômes pouvant mimer ceux d'une MC, et leur disparition sous RSG, les patients avec HSGNC ne présentent pas d'anomalies histologiques correspondant à une entéropathie (comme l'atrophie villositaire) lorsqu'ils consomment des produits contenant du gluten ^{58,59}. De plus, l'HSGNC n'est pas associée à une augmentation des anticorps anti-transglutaminase ni anti-endomysium ; en revanche, plusieurs études ont montré une plus grande fréquence d'anticorps anti-gliadine native IgG positifs par rapport à la population générale ^{60,61,62}. Certaines études ont retrouvé une prévalence plus élevée de l'haplotype DQ2 ou DQ8 (cf. maladie cœliaque) que dans la population générale, pouvant atteindre 44 % ⁶³, ce qui pourrait suggérer que certaines HSGNC sont en réalité des MC silencieuses ou latentes mais, dans ce cas, séronégatives.

Actuellement, en l'absence de biomarqueurs fiables, **le diagnostic d'HSGNC reste un diagnostic d'exclusion**. En pratique clinique, il est essentiel d'exclure en premier lieu une allergie aux protéines de blé ou une MC. Récemment, un groupe d'experts internationaux a établi un consensus concernant la meilleure démarche diagnostique pour l'HSGNC ⁶⁴. Cette dernière comporte deux étapes **chez les patients ayant**

un régime alimentaire normal, après élimination d'une maladie cœliaque et d'une allergie au blé : la première étape évalue l'effet d'un RSG (contrôlé et d'une durée d'au moins 6 semaines) sur les symptômes et la deuxième évalue l'effet de la réintroduction du gluten. Celle-ci s'effectue en double aveugle contre placebo avec 8 g de gluten dans une préparation culinaire et non dans des gélules, sur des périodes d'une semaine séparées par un *wash-out* (période sans traitement) d'une semaine. Chez les patients ayant déjà commencé un RSG et chez qui a été éliminée la problématique MC (dosage d'anticorps HLA-DQ2 ou -DQ8) ou allergie, seule la deuxième étape sera réalisée.

Le rôle du gluten mis en question

Un des points les plus discutés et les plus controversés concerne le rôle du gluten dans la responsabilité de l'HSGNC^{49,65}. En effet, depuis sa première description clinique, les études portant sur l'HSGNC ont utilisé des extraits contenant du gluten mais aussi d'autres composants du blé, aujourd'hui suspectés de jouer un rôle dans les symptômes observés.

Parmi eux, les **FODMAPs** (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols) sont les plus souvent cités, et leur implication dans l'HSGNC fait l'objet d'un débat non résolu.

Il a été en effet observé, chez des individus s'auto-déclarant hypersensibles au gluten déjà sous RSG, l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux lors de la mise en place d'un régime pauvre en FODMAPs. Pour infirmer cette hypothèse, d'autres auteurs soulignent que les céréales comme le blé ou le seigle, consommées en quantité normale, sont des sources relativement mineures de FODMAPs dans l'alimentation quotidienne comparées aux légumes, fruits et légumes secs ; en outre, les mécanismes d'action des FODMAPs ne sont pas susceptibles d'expliquer les symptômes extradiigestifs souvent présents dans le tableau clinique des patients présentant une HSGNC ; enfin, même si les FODMAPs peuvent causer des symptômes digestifs, ils ont plutôt un effet inhibiteur sur l'inflammation intestinale, en induisant des modifications bénéfiques du microbiote et la synthèse d'acides gras à chaîne courte.

En revanche, il existe de plus en plus de preuves que d'autres protéines présentes uniquement dans les céréales contenant du gluten peuvent induire une réponse immune innée conduisant à un tableau d'HSGNC¹⁹. **Les inhibiteurs amy-lase-trypsine du blé (ATI)** – protéines capables

d'inhiber certaines enzymes des insectes parasites du blé, parfois qualifiées de « pesticides naturels » – ou encore **les agglutinines du blé (WGA, *Wheat Germ Agglutinin*)** sont de possibles candidats. Leurs actions suspectées sur les réponses immunitaires et inflammatoires sont actuellement à l'étude. Aussi, certains auteurs proposent le terme plus adapté « d'hypersensibilité au blé » plutôt que « d'hypersensibilité au gluten », en gardant à l'esprit que d'autres céréales contenant du gluten (seigle, orge) peuvent aussi être responsables.

Malgré les incertitudes de classification de la pathologie, l'exclusion des céréales et notamment du blé peut s'avérer nécessaire.

Focus sur les FODMAPs

FODMAPs signifie *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols*. Ils regroupent des polyols (sorbitol, mannitol, xylitol...) et différents sucres à chaîne courte : oligosaccharides (fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides), disaccharides (ex : lactose), monosaccharides (ex : fructose). Leur faible poids moléculaire leur confère la possibilité d'exercer un effet osmotique (absorption d'eau) au niveau de l'intestin grêle et du côlon ; de plus, leur fermentation par les bactéries intestinales conduit à la production de gaz (H₂, méthane). Ainsi, les FODMAPs entraîneraient une distension de la lumière intestinale à l'origine de symptômes gastro-intestinaux (ballonnements, douleurs abdominales, troubles du transit) rencontrés chez certains patients.

Les principaux aliments pourvoyeurs de FODMAPs sont les suivants :

- blé, orge, seigle, oignons, poireaux, ail, échalote, artichaut, betterave, fenouil, petits pois, chicorée, pistache, noix de cajou, légumineuses, lentilles et pois chiches pour les oligosaccharides ;
- lait, yaourts, fromages frais non affinés pour les disaccharides ;
- pomme, poire, mangue, cerise, pastèque, asperge, sucre de table, pois mange-tout, miel pour les monosaccharides ;
- pomme, poire, abricot, cerise, nectarine, pêche, prune, pastèque, champignon, chou-fleur, chewing-gums et sucreries diverses pour les polyols⁶⁶.

IV- LES CONTROVERSES AUTOUR DU GLUTEN

Même si la fréquence de certains troubles ou inconforts liés à la consommation de gluten reste difficile à véritablement quantifier, le régime sans gluten est de plus en plus pratiqué. Différentes hypothèses peuvent être formulées quant au rôle des pratiques agronomiques et agroalimentaires récentes dans l'étiologie de l'hypersensibilité non cœliaque au gluten, mais elles restent néanmoins difficiles à consolider en l'absence de données formelles.

IV-1- Consomme-t-on plus de gluten aujourd'hui qu'autrefois ?

Même si en France le pain reste le produit céréalier majeur des régimes alimentaires, sa consommation a considérablement baissé depuis le début du 20^{ème} siècle : de 900 g de pain consommé par personne et par jour en 1900, à une moyenne actuellement d'environ 125 g/j⁶⁷. En termes de gluten, cela correspond à une baisse de consommation de 25-27 g à **6-7 g/personne/jour** environ, si on considère que la teneur en protéines des blés/farines a augmenté de 8 à 11 % dans cette période (suite à la sélection des variétés et à l'apport d'engrais azotés). Néanmoins, nos consommations de produits céréaliers se sont aussi diversifiées et il existe peu de données sur les apports totaux en gluten, encore moins sur leur évolution. En 1997, ils ont été estimés dans une étude entre 10 et 30 g par jour (médiane 13 g) en population générale aux Pays-Bas⁶⁸.

IV-2- Les pratiques agronomiques ont-elles sélectionné des blés générant plus de gluten ou du gluten moins digestible ?

Le processus de sélection des céréales s'est mis en place dès le développement de l'agriculture au Néolithique, avec tout d'abord la sélection des graines les plus grosses, provenant des épis les plus chargés, afin d'augmenter les récoltes des années suivantes. Les qualités gustatives et nutritionnelles des céréales ont aussi été la cible d'un processus de sélection à cette époque. Sont ainsi apparues des variétés spécialement adaptées aux différentes technologies de préparation et de cuisson des aliments (bouillies, pain/galettes, pâtes alimentaires, bières, etc.).

Estimation de la consommation de gluten vital

La production de gluten vital en France varie selon les années, en fonction de la récolte de blé et en fonction du volume de blé utilisé par les amidonniers. Elle était en 2013 de 170 000 tonnes, auxquelles il convient d'ajouter 48 000 tonnes importées et de soustraire 130 000 tonnes exportées, ce qui représente au total 83 000 tonnes vendues en France. 45 % de ce gluten est livré au secteur de la meunerie/boulangerie/pâtisserie, 3 % aux autres secteurs de l'alimentation humaine (charcuterie, plats cuisinés, conserves, surgelés). Les 52 % restants sont destinés à l'alimentation animale (source : USIPA, Union des Syndicats des Industries des Produits Amylacés et de leurs dérivés). Cela représente 569 g par Français en moyenne et par an, soit **1,55 g/jour**, dont 1,45 g pour les produits de la meunerie/boulangerie/pâtisserie et 0,1 g pour les charcuteries, plats cuisinés, produits panés, sauces...

La sélection de variétés de blé adaptées aux diverses utilisations alimentaires

Les variétés de blé *T. aestivum aestivum* (blé tendre) présentent la meilleure aptitude à la transformation boulangère, alors que celles de *T. turgidum durum* (blé dur) produisent des grains de texture très dure et sont adaptées à la production de semoule et de pâtes alimentaires. La pastification nécessite des teneurs en protéines autour de 13-14 % contre 11,5 % pour le blé tendre utilisé en panification. Ces teneurs découlent des conditions de culture : davantage d'engrais azotés sont utilisés pour produire le blé dur car l'obtention de pâtes alimentaires de qualité repose sur sa richesse en gluten.

Ces différentes aptitudes à la panification ou à la pastification ont pu être reliées à la composition fine en gliadines (teneurs respectives en α , β , ω -gliadines) des blés et au nombre de sous-unités de gluténines de haut poids moléculaire (su-GHPM). Les blés tendres synthétisent plus de su-GHPM, présentent davantage de polymères de gluténines

La consommation de pain a diminué mais les techniques culturales et les procédés de panification pourraient avoir modifié les teneurs et la digestibilité du gluten.

(responsables des propriétés élastiques du gluten) et ceux-ci ont une taille moyenne supérieure à celle des blés durs. A partir des années 1950, les variétés de blés tendres ont ainsi été sélectionnées sur la base du nombre et de la taille des su-GHPM et de la taille des polymères de gluténine, afin d'augmenter significativement la qualité boulangère des farines⁶⁹.

Par ailleurs, il a été récemment montré une interdépendance de la digestibilité du gluten et de l'amidon : avec la panification, les granules d'amidon et les protéines peuvent devenir moins accessibles aux enzymes digestives, suite à la constitution d'un réseau de protéines dans lequel les granules d'amidon sont inclus⁷⁰.

La sélection de variétés de blé au rendement supérieur

Durant ces cinquante dernières années, les blés n'ont pas été sélectionnés sur leur teneur en protéines mais sur leur nombre d'épis et sur le nombre de grains par épi. Depuis plus de vingt ans, le progrès génétique moyen du rendement est estimé entre + 0,6 et + 0,9 quintal/hectare/an en France. Sur cette même période, on n'observe pas d'évolution de la teneur du grain en protéines totales des nouvelles variétés inscrites au catalogue officiel, autre que celle imputable au progrès du rendement⁷¹. Pour maintenir la teneur en protéines de ces nouvelles variétés, il faut davantage d'apport d'engrais azotés car il y a plus de grains à « nourrir » (voir ci-dessous le paragraphe « Effets des conduites culturales »).

L'augmentation du rendement n'a donc pas augmenté la teneur en protéines des grains. Ces dernières années, on observe plutôt une diminution de la teneur en protéines des farines, diminution que les meuniers compensent éventuellement par des ajouts de gluten vital.

Effets des conduites culturales

L'utilisation d'engrais azotés exerce un effet sur le profil protéique, différent selon les types de protéines⁶⁹ :

- la teneur en gluténines est un facteur essentiellement variétal, même si elle peut varier suivant les lieux et les années. La fertilisation azotée (dose et fractionnement) n'a pas ou peu d'effet ;
- la teneur en gliadines est en revanche une caractéristique très dépendante du milieu. Elle augmente linéairement avec la dose d'azote apportée. Ni le fractionnement ni le stade d'apport n'ont une influence sur cette relation.

Effet des conditions climatiques

La teneur des blés en protéines génératrices de gluten pourrait différer en fonction des conditions climatiques. Sous l'influence de fortes chaleurs, le grain accumule moins d'amidon, alors que la synthèse des protéines est favorisée. A la récolte, les grains présentent une teneur en protéines de réserve – et donc en protéines génératrices de gluten – plus élevée. E. Martin remarquait déjà au 19^{ème} siècle des rendements d'extraction en gluten plus élevés pour les blés en provenance du Sud de la France, de Sicile et d'Afrique du Nord. En outre, un manque d'eau, de fortes chaleurs ou de faibles températures en fin de cycle du remplissage du grain contribuent à la diminution de la taille moyenne des polymères de gluténines et *in fine* modulent la qualité d'usage technologique de la récolte⁷².

IV-3- Les effets des procédés agroalimentaires

En ce qui concerne la transformation du blé, les procédés (pétrissage, fermentation, cuisson) et les formulations (type de farine, types de levain, additifs/auxiliaires technologiques, ajout de gluten vital pour compenser des teneurs faibles des farines en protéines, ajout de sons pour augmenter la teneur en fibres des produits céréaliers, etc.) ont beaucoup évolué au cours des cinquante dernières années, pouvant entraîner des changements significatifs des teneurs et de la digestibilité des protéines du gluten, même si on ne dispose pas de données directes les ayant mesurés. Il est important de prendre en considération la diver-

Pains sans gluten

En cas de régime sans gluten, il existe des pains à base de céréales et pseudo-céréales sans gluten (maïs, sarrasin, quinoa, teff - une céréale éthiopienne) ou de châtaigne. Dans ces pains, le gluten est remplacé par d'autres constituants pour faire lever la pâte.

sification des pains (pain courant, pain de tradition, pain de campagne, pain complet, pain aux sons, pain de mie, etc.), dans lesquels le gluten se trouvera dans des états sensiblement différents. En outre, pour des raisons à la fois d'économie d'énergie et de goût des consommateurs, les barèmes de cuisson (temps/température) sont diminués, ce qui est susceptible de modifier le degré de dénaturation des protéines de gluten et donc leur digestibilité.

Enfin, depuis plus de dix ans, la tendance est à panifier des farines complètes, enrichies en fibres et micronutriments. Les effets positifs des fibres pour la prévention du diabète, du cancer du côlon et des maladies cardiovasculaires devront donc être nuancés dans le cas des personnes possible-ment hypersensibles au gluten, sachant que ces pains enrichis en fibres nécessitent l'ajout de gluten vital pour compenser des défauts de texture.

Par ailleurs, l'origine des fractions de sons ajoutées est souvent mal définie ; or, les parties périphériques du grain peuvent concentrer des FODMAPs et certains allergènes ou protéines impliquées dans les réponses hypersensibles (cas des LTP et des ATI).

En outre, des questions subsistent : notamment, on ne sait pas si la taille des polymères dans le grain et la taille des polymères dans le pain sont réellement liées.

IV-4- Devrions-nous tous adopter un régime sans gluten ?

Au cours de la dernière décennie, le régime sans gluten (RSG) est devenu l'objet d'une popularité grandissante et un phénomène de mode. Les ventes de produits sans gluten ne cessent d'augmenter en Amérique du nord ainsi qu'en Europe. L'engouement pour le RSG est entretenu par les bienfaits relatés par de nombreuses célébrités du cinéma ou du sport. Ainsi, 40 % des athlètes de niveau mondial suivent un régime sans gluten, alors que l'effet de ce régime sur la performance sportive n'est pas démontré⁷³. Comme l'analysent les sociologues, les maladies sont construites socialement : elles se voient attribuer un sens et une sorte d'épidémiologie imaginaire, les symptômes étant identifiés comme tels en fonction des conditions sociales et culturelles⁷⁴. Concernant les allergies, il s'agit, pour beaucoup de Français, d'un mal récent qui résulterait notamment des excès de la modernité. Sensibles à des informations qu'ils ont pu lire ou entendre, ils pensent que, pour se soulager, il suffit d'adapter son régime alimentaire et d'utiliser des techniques qui permettent de se débarrasser du stress et des poisons de la vie moderne. Une grande partie d'entre eux, souvent des « faux » allergiques, n'ont pas demandé l'avis de leur médecin traitant et ne sont jamais allés voir un spécialiste⁷⁵.

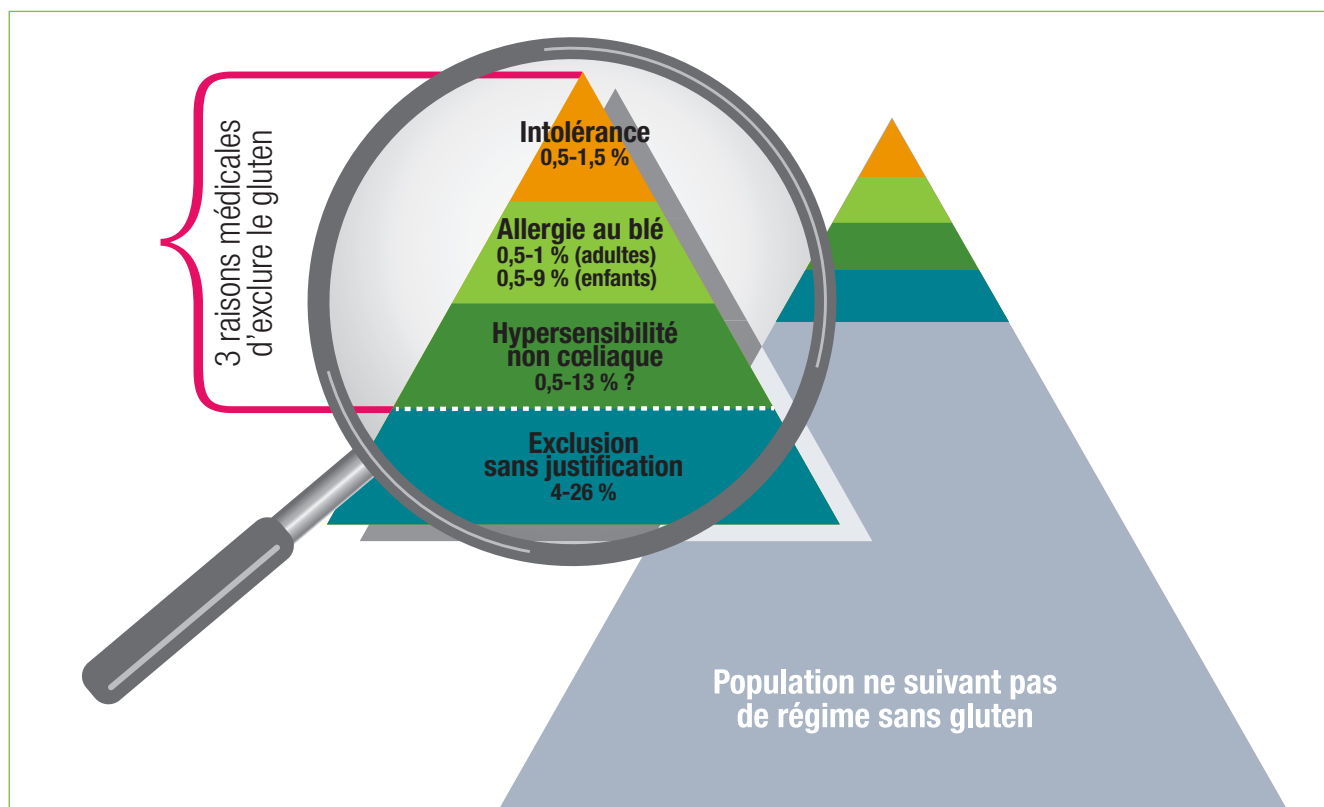


Figure 6 : Typologie des consommateurs ou non de gluten

Les ventes de produits sans gluten s'envolent aux USA et en Europe et devraient atteindre 6,6 milliards de dollars en 2017^{35,82}.

En France, en 2015 se sont vendus plus de 16 millions de produits sans gluten. Le total des ventes a augmenté de 44,5 % en un an.

D'un autre côté, la communauté médicale a longtemps insisté sur la nécessité d'une prescription du RSG réservée aux seuls cas avérés de maladie cœliaque et d'allergie au blé. Entre ces deux situations, de nombreux individus ont adopté le régime sans gluten plus ou moins strict pour soulager des symptômes (digestifs notamment mais aussi extra-digestifs, par exemple articulaires) pour lesquels aucun diagnostic n'avait pu être posé, alimentant le débat sur la pertinence des régimes sans gluten en dehors de la maladie cœliaque.

Dans l'état actuel des connaissances, l'efficacité du régime sans gluten (ou sans blé et céréales apparentées) est démontrée et ce régime est officiellement recommandée en cas de maladie cœliaque et d'allergie au blé ; ce régime peut aussi être prescrit en cas d'hypersensibilité non cœliaque au gluten, même si l'existence de cette affection ne repose aujourd'hui que sur un diagnostic par exclusion. Dans les autres cas, le RSG n'est pas conseillé et est considéré comme un régime de confort. Il concernerait jusqu'à 26 % de la population mondiale d'après les résultats d'une étude Nielsen⁷⁶ (figure 6).

Si ces régimes peuvent permettre, dans certains cas, de surveiller davantage son alimentation, le fait de supprimer un groupe entier d'aliments de son alimentation n'est pas neutre en termes de couverture des besoins nutritionnels⁷⁷ et donc de santé. Dans ce cadre, les conseils d'un professionnel (médecin, diététicien) peuvent aider à retrouver un équilibre alimentaire. Une consultation médicale permettra aussi d'éviter de passer à côté du diagnostic d'une maladie avérée pouvant être à l'origine des symptômes ressentis.

Les régimes d'exclusion non justifiés peuvent présenter des risques de déséquilibre alimentaire, surtout lorsqu'ils concernent l'exclusion de plusieurs aliments (fréquemment blé et lait de vache), le répertoire alimentaire se trouvant alors complètement modifié⁷⁸. De plus, une étude réalisée au Canada montre que de nombreux produits manufacturés sans gluten sont plus riches en matières grasses et en sucres et donc plus énergétiques que leurs équivalents avec gluten⁷⁹. La suppression du pain, riche notamment en fibres et en vitamines B, pourrait donc conduire à un apport énergétique accru associé à des carences alimentaires, si elle n'est pas correctement compensée⁸⁰. Les produits manufacturés sans gluten sont plus chers que leurs équivalents avec gluten, et leur consommation intermittente ne présente aucun intérêt si on consomme du gluten par ailleurs. La décision des parents de soumettre leurs enfants, même asymptomatiques, à un régime sans gluten, sur la base de la croyance en des effets bénéfiques de ce régime et sans suivi médical ou diététique, est une pratique contestable pouvant entraîner des problèmes de santé pour les enfants : carences, prise de poids, constipation, diagnostic manqué de maladie cœliaque⁸¹.

L'offre alimentaire en produits sans gluten induit souvent les consommateurs en erreur avec des emballages présentant ces produits, jusqu'alors associés à la maladie, comme associés au bien-être, à la bonne santé, voire à la minceur. L'efficacité de ce marketing contribue à persuader des personnes toujours plus nombreuses qu'elles sont intolérantes au gluten⁷⁹.

Quelle est la réglementation des produits « sans gluten » ?

La mention « sans gluten » est maintenant définie par le règlement européen n°828/2014 relatif aux exigences applicables à la fourniture d'informations aux consommateurs concernant l'absence ou la présence réduite de gluten dans les denrées alimentaires. Ce règlement, entré en vigueur le 20 juillet 2016, fixe la teneur maximale en gluten des aliments préemballés à 20 mg/kg. La mention « très faible teneur en gluten » ainsi que des exigences supplémentaires pour les produits contenant de l'avoine sont également précisées dans ce texte.

V- CONCLUSION

Le blé est une des céréales les plus cultivées et consommées dans le monde. Le blé et ses produits céréaliers dérivés ont longtemps constitué le socle de notre alimentation. Leurs effets sur la santé sont aujourd'hui remis en question du fait de leur composition en certaines protéines spécifiques : les protéines du gluten (gliadines et gluténines). Ce sont elles qui permettent, après hydratation, l'obtention d'une pâte souple et élastique, indispensable à la panification.

Ces protéines, comme celles du seigle, de l'orge, de l'épeautre et de l'engrain, sont en effet à exclure du régime alimentaire des personnes présentant une **maladie cœliaque (entre 0,5 et 1,5 % de la population)**. Il s'agit d'une entéropathie d'origine auto-immune, caractérisée – pour les formes classiques – principalement par des troubles digestifs (atrophie des villosités intestinales, diarrhée) et des carences nutritionnelles du fait du syndrome de malabsorption. La maladie cœliaque se développe chez des sujets génétiquement prédisposés en réponse à l'ingestion de gluten.

Le gluten, ainsi que d'autres protéines du blé (protéines de la fraction albumine/globuline), sont par ailleurs impliqués dans les cas d'**allergie au blé**, qui concerneraient environ 0,5 % de la population.

Le **régime sans gluten (RSG)** est le seul traitement actuellement indiqué dans les cas diagnostiqués de maladie cœliaque. Des protocoles de tolérance sont proposés pour les allergies IgE-dépendantes au blé. Pour autant, ces régimes sont aussi pratiqués par de nombreuses personnes sans avis médical, souvent parce que le gluten est médiatiquement associé à un composé « toxique » et dans certains cas parce qu'elles ont ressenti un bien-être suite à son exclusion.

Cependant, une partie de cette population non allergique et non cœliaque pourrait être atteinte d'une affection récemment requalifiée, l'**hypersensibilité non cœliaque au gluten**, définie depuis peu comme une entité clinique au cours de laquelle l'ingestion de gluten entraîne des symptômes digestifs et/ou extra-digestifs qui régressent sous RSG, après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque. L'existence même de cette affection ne fait pas

Consommer occasionnellement des produits sans gluten en dehors de toute maladie cœliaque, allergie au blé ou hypersensibilité non cœliaque au gluten avérées est un choix alimentaire personnel, qui n'apporte aucun bénéfice pour la santé.

l'objet d'un consensus au sein de la communauté scientifique ; certains y voient plutôt une sous-catégorie des présentations du syndrome de l'intestin irritable (SII), quand d'autres mettent en doute l'implication du gluten et pointent du doigt d'autres substances (FODMAPs, ATI).

Ces questions non résolues constitueront un des enjeux de recherche des prochaines années. En dépit des difficultés actuellement rencontrées pour estimer de façon fiable les prévalences des différentes formes de sensibilité au gluten (difficultés diagnostiques, formes silencieuses de la maladie cœliaque, autodiagnostic réalisés par les sujets, définitions des pathologies hétérogènes selon les études), les chercheurs et les praticiens constatent des augmentations des nombres des observations.

Des hypothèses plausibles, à étayer, sont formulées quant aux **effets des pratiques agronomiques** (fertilisation azotée, sélection génétique) et surtout **des procédés agroalimentaires** (ajout de gluten aux farines pour améliorer leur valeur boulangère, ajout de fibres sous forme de sons, barèmes de cuisson, etc.) sur la digestibilité du gluten et/ou l'apport d'autres molécules susceptibles d'induire une hypersensibilité (FODMAPs, ATI).

Pour mieux maîtriser le sujet, une amélioration des connaissances concernant les consommations et les comportements alimentaires vis-à-vis du gluten serait nécessaire. En outre, il convient de faire preuve d'une vigilance accrue en ce qui concerne les pratiques de marketing susceptibles d'induire les consommateurs en erreur.

VI - PERSPECTIVES

Cet état des lieux sur les enjeux et controverses actuelles autour du gluten, par les questions qu'il soulève, justifie la mise en place de nombreux projets de recherche, qui sont en cours ou en construction, et qui visent à répondre aux besoins suivants :

- la nécessité d'utiliser des définitions consensuelles concernant les différentes affections liées au gluten ou au blé dans les études ;
- le besoin d'identification de biomarqueurs associés à l'hypersensibilité non coéliqua afin d'évaluer objectivement la prévalence de cette pathologie ;
- la poursuite des études relatives à la caractérisation de l'hypersensibilité au gluten non coéliqua, mais aussi à la caractérisation des autres composés susceptibles d'être impliqués ;
- la poursuite des études sur les traitements alternatifs au régime sans gluten pour les patients contraints à ce régime ;
- l'étude approfondie des effets des pratiques agronomiques et des procédés agroalimentaires les plus utilisés sur les teneurs et la digestibilité du gluten dans les produits finis ;
- la nécessité d'étudier plus finement la digestion du gluten dans des matrices céréalières représentatives des produits céréaliers consommés, et de tenir compte des interactions avec la flore microbienne intestinale ;
- l'analyse des relations entre l'évolution de l'exposition (quantitative et qualitative) au gluten et aux protéines de blé et l'évolution des incidences des maladies associées.

1. Surget A, Barron C (2005). Histologie du grain de blé, *Industrie des céréales*, 145: 4-7.
2. Branlard G, Marion D (2011). Proteins and lipids for the 21st century. In: *World wheat book* (Bonjean AP, Angus WJ, van Ginkel M, eds), Paris, Lavoisier publishing, pp 981-1023.
3. Osborne TB (1908). Our present knowledge of plant proteins. *Science*, 417-427.
4. Du Cros DL, Wrigley CW (1979). Improved electrophoretic methods for identifying cereal varieties. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 30(8): 785-794.
5. Shewry PR, Tatham AS (1990). The prolamins storage proteins of cereal seeds: structure and evolution. *Biochemical Journal*, 267(1):1-12.
6. Comino I, de Lourdes Moreno M, Sousa C (2015). Role of oats in celiac disease. *World journal of gastroenterology*, 21, 11825-11831.
7. Londono DM, Van't Westende WPC, Goryunova S *et al.* (2013). Avena diversity analysis of the genus *Avena* (oat). Relevance for people with celiac disease. *Journal of cereal science*, 58, 170-177.
8. Martin E (1836). L'Art de l'amidonnier rendu salubre, nouveau procédé utilisant le gluten et la matière sucrée... *Publication Versins*, P. Martin, 31p.
9. Ponte JG, Destefan VA, Cotton RH (1967). Studies on gluten lipids. I. Distribution of lipids in gluten fractions separated by solubility in 70% ethanol, *Cereal chemistry* 44:427-435.
10. Heargraves J, Popineau Y, Marion D, *et al.* (1995). Gluten viscoelasticity is not lipid-mediated. A rheological and molecular flexibility study on lipid and non-prolamins protein depleted glutes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43,1170-1176.
11. Perrocheau L, Rogniaux H, Boivin P, Marion D (2005). Probing heat-stable water-soluble proteins from barley to malt and beer. *Proteomics*. 5:2849-2858.
12. Feillet P (2000). *Le grain de blé : composition et utilisation*, Editions Quae, 308 p.
13. Gass J, Bethune MT, Siegel M, *et al.* (2007). Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology*, 133 : 472-480.
14. Rémésy C, Leenhardt F, Fardet A (2015). Donner un nouvel avenir au pain dans le cadre d'une alimentation durable et préventive. *Cah Nutr Diet*, 50(1): 39-46.
15. Di Cagno R, De Angelis M, Auricchio S, *et al.* (2004). Sourdough bread made from wheat and nontoxic flours and started with selected lactobacilli is tolerated in celiac sprue patients. *Am Soc Microbiol*, 70(2): 1088-1096.
16. Simonato B, Pasini G, Giannatasio M (2001). Food allergy to wheat products: the effect of bread baking and in vitro digestion on wheat allergenic proteins. A study with bread dough, crumb, and crust. *J Agric Food Chem*, 49 : 5668-5673.
17. Cerf-Bensussan N, Denery-Papini S (2014). Les pathologies associées au blé et céréales apparentées. *Information Diététique*, 3: 14-20.
18. Bouteloup C (2016). Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. *Cah Nutr Diet*, 51:248-258.
19. Uhde M, Ajamian M, Caio G, *et al.* (2016). Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*, 0:1-8.
20. Battais F, Pineau F, Popineau Y, *et al.* (2003). Food allergy to wheat: Identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour. *Clinical and Experimental Allergy*, 33(7): 962-970.
21. Règlement n°1169-2011 UE concernant l'information sur les denrées alimentaires, dit "Règlement INCO".
22. Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartti T, *et al.* (2010). The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(2 Pt 2):e421-e428.
23. Battais F, Richard C, Jacquenet S, *et al.* (2008). Wheat grain allergies: an update on wheat allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 40, 67-76.
24. Beaudoin E (2010). Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort : épidémiologie et aspects cliniques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 50: 184-187.
25. Tovoli F, Masi C, Guidetti E, *et al.* (2015). Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases*, 3:275-284.
26. Quirce S, Boyano-Martínez T, Díaz-Perales A (2016). Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol*, 1-10.
27. Chokshi NY, Sicherer SH (2015). Interpreting IgE sensitization tests in food allergy. *Expert Rev Clin Immunol*, 1-15.
28. Elli L, Branchi F, Tomba C, *et al.* (2015). Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*, 21:7110-7119.
29. Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M (2016). New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int*, 65(2): 135-140.
30. <http://sfa.lesallergies.fr/sfa/miseen-garde-contre-le-dosage-des-igg-anti-aliments>
31. Beaudouin E, Renaudin JM, Co-dreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA (2007). Allergie à la farine de blé chez l'adulte. *Rev Fr Allergol Immunol*, 47 : 175-179.
32. Green PH, Cellier C (2007). Celiac disease. *N Engl J Med*, 357:1731-1743.
33. Cosnes J, Cellier C, Viola S, *et al.* (2008). Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6(7):753-758.
34. Cerf-Bensussan N, Jabri B (2001). La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/sciences*, 17 : 1129-1138.
35. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, *et al.* (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*, 10:13.
36. Verdu EF, Gallipeau HJ, Jabri B (2015). Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterol Hepatol*, 12(9):497-506.
37. Dubé C, Rostom A, Sy R, *et al.*

- (2005). The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*, 128(4 Suppl 1):S57-67.
38. Malamut G, Cellier C (2012). Place et bilan de la maladie cœliaque. *Hepatogastroenterology*, 19:597-606.
39. Turck D, Dupont C, Vidailhet M, et al. (2015). Diversification alimentaire : évolution des concepts et recommandations. *Arch pédiatr*, 22, 457-460.
40. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis and management of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54(1): 136-160.
41. Oxentenko AS, Murray JA (2015). Celiac disease: ten things that every gastroenterologist should know. *Clin gastroenterol Hepatol*, 13(8): 1396-1404.
42. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF (2006). American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 131(6):1981-2002.
43. Fasano A, Catassi C (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*, 120(3): 636-651.
44. Haute Autorité de Santé. Recherche d'anticorps dans la maladie cœliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime. Janvier 2007. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_493808/synthese-maladie-cœliaque
45. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H (1999). The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11(10): 1185-1194.
46. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54(1):136-160.
47. Marsh MN (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*, 102(1):330-354.
48. De Boissieu D, Dupont C (2009). Allergie au blé ou maladie cœliaque : comment faire la différence ? *Arch Pédiatr*, 16:873-875.
49. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D (2015). Noncoeliac gluten and wheat sensitivity. *Gastroenterology*, 148:1195-11204.
50. Ellis A, Linaker BD (1978). Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet*, 1: 1358-1359.
51. Sapone A, Lammers KM, Mazarella G, et al. (2010). Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol*, 152:75-80.
52. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. (2013). Nonceliac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, 5: 3839-3853.
53. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 62(1):43-52.
54. Choung RS, Locke GR (2011). 3rd. Epidemiology of IBS. *Gastroenterol Clin North Am*, 40(1):1-10.
55. Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, et al. (2012). New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child*, 97(1):12-16.
56. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT (2013). Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol*, 48(8):921-925.
57. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. (2015). Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13:1604-1612.
58. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, et al. (2015). Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*, 7(3):1565-1576.
59. Di Sabatino A, Giuffrida P, Fornasa G, et al. (2016). Innate and adaptive immunity in self-reported nonceliac gluten sensitivity versus celiac disease. *Digestive and Liver Disease*, 48:745-752.
60. Francavilla R, Cristofori F, Castellana S, et al. (2014). Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*, 164(3):463-467.e1.
61. Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R (2007). Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5(7):844-850.
62. Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. (2012). Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*, 46(8):680-685.
63. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernandez-Banares F (2015). Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 41: 807-820.
64. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. (2015). Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 7(6):4966-4977.
65. Biesiekierski JR, Iven J (2015). Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterology Journal*, 3(2):160-165. doi:10.1177/2050640615578388.
66. Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR (2013). Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *American J Gastroenterol*, 108:707-717.
67. Observatoire du pain (2013).
68. van Overbeek FM, Uil-Dieterman IG, Mol IW, et al. (1997). The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general Dutch population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 9(11):1097-1099.
69. Payne PI, Nightingale MA, Krattiger AF, Holt LM (1987). The relationship

RÉFÉRENCES CITÉES (SUITE)

between HMW glutenin subunit composition and the bread-making quality of British-grown wheat varieties. *J Sci Food Agric*, 40:51-65.

70. Smith *et al.* (2015). Digestibility of gluten proteins is reduced by baking and enhanced by starch digestion *Mol Nutr Food Res*, 59 : 2034–2043.

71. Arvalis Institut du végétal (Décembre 2013). Teneur en protéines des blés : relever le double défi agromonomique et économique

72. Ciaffi M, Tozzi L, Borghi B, *et al.* (1996). Effect of heat shock during grain filling on the gluten protein composition of bread wheat. *J Cereal Sci*, 24(2): 91-100.

73. Lis D, Stellingwerff T, Kitic CM, *et al.* (2015). No effects of a short-term gluten-free diet on performance in

nonceliac athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 47:2563-2570.

74. Fischler C (2013). Introduction, in: *Les alimentations particulières*, Fischler C (dir), Odile Jacob.

75. Merdji M, Debucquet G (2013). Intolérances et allergies alimentaires : un mal singulier ?, in: *Les alimentations particulières*, Fischler C (dir), Odile Jacob.

76. Nielsen (2016). Global ingredient and out-of-home dining trends report.

77. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V (2016). Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*, May 7. pii: S0261-5614(16)30088-7. doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.002

78. Anses (2010). Evaluation des risques liés aux pratiques alimen-

taires d'amaigrissement. Rapport d'expertise collective.

79. Kulai T, Rashid M (2014). Assessment of nutritional adequacy of packaged gluten-free food products. *Can J Diet Pract Res*, 75:186-190.

80. Bacchetta C (2015). Zoom sur les régimes d'exclusion : le "sans gluten" et le "sans lactose". *Pratiques en nutrition*, 44:35-38.

81. Reilly NR (2016). The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. *J. Pediatr.*

82. Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS (2015). The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(9):516-526.

Récapitulatif des affections liées au gluten

	Allergie au blé	Maladie cœliaque	Hypersensibilité au gluten non cœliaque
Agent responsable	<ul style="list-style-type: none"> • Protéines de la fraction albumine/globuline : protéine de transfert de lipides (LTP), inhibiteurs d'α-amylase (ATI)... • Protéines du gluten de blé : gliadines, gluténines 	<ul style="list-style-type: none"> • Protéines du gluten : prolamines du blé (gliadines et gluténines), du seigle (sécaldines) et de l'orge (hordéine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Protéines du gluten ? • FODMAPs ? • Inhibiteurs amylose-trypsine (ATI) ? • Agglutinines ?
Prévalence	0,3 à 0,5 % en Europe	0,5 à 1,3 % en Europe et aux Etats-Unis	Pas d'estimation fiable (0,5-13 % ?)
Présentation clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatite atopique, urticaire, œdème, asthme, voire choc anaphylactique (surtout lié à l'effort), douleurs abdominales, nausées, ballonnements, diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfant : retard de croissance, malabsorption à l'origine de diarrhées et de carences • Adulte : forme classique (diarrhée de malabsorption, amaigrissement, douleurs abdominales et carences multiples) / forme atypique (symptômes extra-digestifs : ostéoporose, aphtose buccale, etc.) / forme silencieuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales, gaz, ballonnements, transit irrégulier, diarrhée • Eczéma, céphalées, fatigue, esprit embrumé, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement, etc.
Histologie	Dans les formes digestives, duodénite non spécifique possible avec infiltration lymphoplasmocytaire, parfois d'éosinophiles et de mastocytes, voire une atrophie villositaire partielle	<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie villositaire • Augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE). • Hyperplasie des cryptes 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'anomalies histologiques • Anomalies mineures du nombre de LIE et de la perméabilité intestinale parfois décrites
Mécanisme	Réaction allergique IgE ou non IgE dépendante ou mixte	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction auto-immune • Présence d'auto-anticorps sériques anti-transglutaminase tissulaire (tTG) et anti-endomysium (EMA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse immune innée ? • Absence d'AC anti-tTG et anti-EMA • Présence fréquente d'AC anti-gliadine native IgG
Composante génétique	-	Prédisposition génétique (> 99,9 % expriment HLA-DQ2 et HLA-DQ8)	Prévalence HLA-DQ2 ou DQ8 plus élevée qu'en population générale
Démarche diagnostique	<ul style="list-style-type: none"> • Prick-tests cutanés • Détection <i>in vitro</i> d'IgE spécifiques • Patch-tests cutanés (allergie non-IgE dépendante) • Test de provocation orale ou de réintroduction (diagnostic de certitude) 	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'AC anti-tTG IgA • Recherche d'AC anti EMA IgA (test de confirmation) • Adulte (± enfant) : biopsies duodénales 	Diagnostic d'exclusion : <ul style="list-style-type: none"> • exclusion d'une MC et d'une allergie puis tests cliniques en 2 étapes : <ol style="list-style-type: none"> 1. Effet du RSG 2. Effet de la réintroduction du gluten

À PROPOS DE L'ÉTAT DES LIEUX

Dossier rédigé par le Fonds français pour l'alimentation et la santé

> Contribution écrite initiale de :

Marie-Hélène Morel (Inra Montpellier), Colette Larré et Sandra Denery (Inra Nantes), Corinne Bouteloup (Université d'Auvergne & CHU Clermont Ferrand), Gisèle Kanny (Université de Lorraine), Didier Marion (Inra Nantes), Vassilia Theodorou (Institut National Polytechnique Purpan).

Les contributeurs ont fourni leur déclaration publique d'intérêt. Celles-ci sont consultables auprès du Fonds français pour l'alimentation et la santé.

> Coordination scientifique :

Jean-Michel Chardigny et Bernard Guy-Grand



Fonds Français pour l'alimentation et la santé

42 rue Scheffer - 75116 PARIS - 01 45 00 92 50 - www.alimentation-sante.org