



HAL
open science

Le gluten : réel problème de santé ou phénomène de société ?

Sophie Desenclos

► **To cite this version:**

Sophie Desenclos. Le gluten : réel problème de santé ou phénomène de société ?. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01957046

HAL Id: dumas-01957046

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01957046v1>

Submitted on 17 Dec 2018

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 4 Décembre 2018

par M^{elle} DESENCLOS Sophie

Née le 19 Janvier 1990 à PARIS XII (75)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE GLUTEN : REEL PROBLEME DE SANTE OU PHENOMENE DE
SOCIETE ?

JURY :

Président : **Professeur Frédérique GRIMALDI**, Laboratoire de Toxicologie générale et
Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Marseille

Membres : **Docteur Thierry AUGIER**, Laboratoire de Biochimie fondamentale,
moléculaires et clinique, Faculté de Pharmacie, Marseille

Docteur Guillaume JOUVE, Pharmacien, Sanary-sur-Mer

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Au Professeur Frédérique GRIMALDI,

Qui a accepté d'encadrer la réalisation de ce travail,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

En témoignage de ma reconnaissance pour son aide et sa disponibilité.

Veillez recevoir l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Au Docteur Thierry AUGIER,

Qui m'a fait l'honneur de juger ce travail et de participer à mon jury de thèse,

Pour ses nombreux enseignements,

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mes hommages respectueux.

Au Docteur Guillaume JOUVE,

Qui a répondu présent et a accepté d'être membre de mon jury,

Pour m'avoir fait confiance alors que je sortais tout juste de la faculté,

Pour son soutien, ses conseils, sa grande bienveillance,

Ainsi que pour m'avoir transmis l'amour du métier.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A mes chers parents, pour m'avoir donné les moyens de réaliser mes rêves. Pour votre amour, votre présence, votre soutien tout au long de mes études ainsi que dans la vie de tous les jours. Merci infiniment.

A mes grands parents, pour votre soutien inconditionnel et votre amour débordant. Pour cette enfance idyllique que vous m'avez offerte. Merci pour tout.

A mon grand frère et ma grande sœur, pour toutes ces années passées ensemble, pleines de rêves, de projets, et de joyeux moments. Je souhaite que cela dure encore longtemps.

A Jean-François, merci pour ton amour et ton soutien au quotidien.

Aux membres de ma famille, à tous ces bons moments partagés et tous ceux qui restent à venir. Merci.

Aux amis, avec lesquels j'ai passé des moments inoubliables. Merci pour votre bonne humeur et cette amitié fidèle qui nous lie.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

INTRODUCTION	4
1 LE GLUTEN	6
1.1 Définition.....	6
1.2 Sources naturelles de gluten	8
1.2.1 Le blé.....	9
1.2.1.1 Les blés à grains nus.....	10
1.2.1.2 Les blés à grains vêtus	10
1.2.2 Le seigle	11
1.2.3 L’orge.....	12
1.2.4 La controverse de l’avoine	13
1.2.5 Autres sources de gluten	15
1.3 Les protéines végétales du blé	16
1.3.1 Les protéines solubles	16
1.3.1.1 Les albumines	17
1.3.1.2 Les globulines.....	17
1.3.2 Les protéines insolubles (gluten).....	17
1.3.2.1 Les prolamines.....	18
1.3.2.2 Étude des prolamines du blé, les gliadines.....	18
1.3.2.3 Toxicité des gliadines du blé chez les patients cœliaques.....	20
1.3.2.4 Les gluténines	20
1.4 Évolution génomique du gluten et immunogénicité.....	21
1.5 Les propriétés physico-chimiques du gluten	23
1.5.1 Formation d’un réseau.....	23
1.5.2 Force des farines.....	23
1.5.3 Panification.....	23
1.6 Avantages et inconvénients du gluten	24
1.6.1 Les avantages du gluten	24
1.6.1.1 Avantages nutritionnels du gluten	24
1.6.1.2 Avantages environnementaux du gluten	25
1.6.1.3 Avantage financier du gluten.....	26
1.6.1.4 Avantages culinaires du gluten.....	26
1.6.2 Les inconvénients du gluten.....	28
1.6.2.1 Le gluten est un aliment allergène.....	28
1.6.2.2 Le gluten est à l’origine d’une réaction auto-immune chez les individus prédisposés.....	30
1.6.2.3 Le gluten favoriserait l’augmentation de la perméabilité intestinale .	31
1.7 Utilisations industrielles	32
1.7.1 Utilisations dans l’industrie agroalimentaire.....	32
1.7.2 Utilisations dans l’industrie pharmaceutique	33

1.8	Les produits sans gluten.....	37
1.9	Prise en charge des produits sans gluten par la Sécurité Sociale.....	39
1.9.1	Produits diététiques remboursés.....	39
1.9.2	Modalités.....	40
1.9.3	Prise en charge.....	41
1.9.4	Bases de remboursement.....	42
2	LES PATHOLOGIES LIÉES AU GLUTEN.....	43
2.1	L'hypersensibilité au gluten.....	43
2.1.1	Définition.....	43
2.1.2	Symptômes.....	44
2.1.3	Traitement.....	44
2.2	La maladie cœliaque.....	45
2.2.1	Définition.....	45
2.2.2	Prévalence.....	45
2.2.3	Génétique.....	47
2.2.4	Pathogénèse.....	48
2.2.5	Symptômes.....	51
2.2.5.1	La forme symptomatique ou classique.....	51
2.2.5.2	La forme asymptomatique ou silencieuse.....	52
2.2.5.3	La forme pauci-symptomatiques ou atypique.....	52
2.2.5.4	La forme latente.....	54
2.2.6	Maladies associées.....	54
2.2.6.1	Maladies auto-immunes et syndromes intercurrents.....	54
2.2.6.2	Dermatite herpétiforme.....	55
2.2.6.3	Complications.....	57
2.2.7	Diagnostic de la maladie cœliaque.....	57
2.2.7.1	Tests sérologiques.....	57
2.2.7.1.1	Les anticorps anti-réticuline de classe IgA.....	58
2.2.7.1.2	Les anticorps anti-gliadine de type IgA et IgG.....	59
2.2.7.1.3	Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA et IgG.....	59
2.2.7.1.4	Les anticorps anti-endomysium IgA et IgG.....	61
2.2.7.1.5	Dosage d'anti-peptides de la gliadine désaminée IgA et IgG... ..	62
2.2.7.1.6	Dernières recommandations de la HAS.....	63
2.2.7.1.7	Autotest de dépistage de la maladie cœliaque.....	65
2.2.7.2	Biopsie intestinale.....	68
2.2.7.2.1	Méthode.....	69
2.2.7.2.2	Classification de Marsh.....	69
2.2.7.3	Test génétique du DQ2/DQ8.....	70
2.2.7.4	Nouvelle stratégie de dépistage rapide de la maladie cœliaque.....	71
2.2.7.5	Difficultés rencontrées dans le diagnostic de la maladie cœliaque....	71
2.2.8	Traitement.....	72
2.2.8.1	Le régime sans gluten.....	72

2.2.8.2	Indication du régime sans gluten selon les différentes formes cliniques de la maladie cœliaque.....	75
2.2.8.3	Effets du régime sans gluten.....	76
2.2.8.4	Réglementations d'étiquetage des denrées alimentaires	76
2.2.8.5	Objet connecté et gluten	77
2.2.9	A quel âge faut-il introduire le gluten ?	78
2.2.10	Surveillance	79
2.2.11	Perspectives thérapeutiques.....	81
2.3	La sensibilité au gluten non cœliaque : une nouvelle pathologie	82
2.3.1	Définition	82
2.3.2	Prévalence	83
2.3.3	La sensibilité au gluten non cœliaque à travers les études scientifiques.....	84
2.3.4	Et s'il s'agissait des FODMAPs ?	86
3	LES PRINCIPAUX RESPONSABLES DE L'ÉMERGENCE DES RÉGIMES SANS GLUTEN.....	90
3.1	Le régime sans gluten : un effet de mode	90
3.2	Les idées reçues sur le régime sans gluten	91
3.3	Le rôle des médias	96
3.4	Le rôle des industriels	96
3.5	L'impact des scandales alimentaires.....	99
3.6	Multiplication des études scientifiques portant sur le gluten.....	99
4	LE RÔLE DU PHARMACIEN ET CONSEILS À L'OFFICINE.....	102
4.1	Prise en charge du patient allergique	102
4.2	Prise en charge du patient intolérant au gluten	102
4.3	Prise en charge du patient sensible au gluten non cœliaque	103
4.4	Excipients à base de gluten	103
4.5	Délivrance de médicaments conseils	105
4.6	Les produits cosmétiques et diététiques	105
4.7	Délivrance de médicaments sur ordonnance	106
4.8	Suivi du traitement du patient.....	107
	CONCLUSION.....	108

INTRODUCTION

Le gluten est un terme générique pour désigner des protéines présentes dans certaines céréales comme le blé, le seigle et l'orge. Ces céréales représentent une part conséquente de l'alimentation humaine actuelle, notamment du fait des propriétés d'élasticité et d'extensibilité que confère le gluten, contenu dans ces céréales, aux pâtes alimentaires. Ces propriétés sont également très utilisées dans l'industrie pharmaceutique. La population est donc fortement exposée au gluten via de nombreuses préparations alimentaires pour son apport protéique et son rôle d'additif mais également via de nombreux médicaments pour son rôle de liant. Le gluten représente, donc, une source importante de protéines dans notre alimentation. Ces dernières années, de nombreux progrès ont été effectués dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques liés à la consommation de gluten. En effet, le gluten est essentiellement composé de deux protéines, dont la prolamine du blé, appelée gliadine, a été identifiée comme particulièrement toxique pour les sujets intolérants au gluten.

L'ingestion d'aliment contenant du gluten est responsable de plusieurs pathologies mettant en jeu des mécanismes physiopathologiques divers, à savoir l'hypersensibilité au blé, mais surtout la maladie cœliaque qui est de loin la plus invalidante des pathologies liées au gluten. Il s'agit d'une entéropathie auto-immune survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle est déclenchée par la consommation de gluten qui induit une inflammation intestinale chronique et une malabsorption. Cette maladie a été pendant de nombreuses années sous-estimée en raison de symptômes atypiques, voire de l'absence totale de symptôme. La prévalence initiale de 1 individu sur 4000 a récemment été revue à la hausse pour atteindre un taux entre 1 individu sur 100 et 1 sur 300 en Europe. Le seul traitement proposé aux patients souffrant de pathologies liées à l'ingestion de gluten est l'éviction totale du gluten de leur alimentation. Ce régime nécessite des connaissances très précises et une vigilance permanente. Enfin, ces dernières années, est apparue une nouvelle pathologie liée au gluten. Il s'agit de la sensibilité au gluten non cœliaque, nouvelle notion à laquelle il convient de rester attentif.

Depuis plusieurs années, le thème des bienfaits d'une alimentation sans gluten est régulièrement abordé et le gluten apparaît comme l'ennemi numéro un à bannir de notre alimentation. Outre les hypersensibles et les malades cœliaques pour lesquels le retrait du

gluten de leur alimentation est obligatoire, de nombreux français se contraignent volontairement à ce régime d'éviction qui peut se révéler très difficile à suivre, voire désocialisant, notamment au moment des repas en collectivité. Actuellement, on estime qu'en France environ 5 millions de personnes mangent sans gluten. Ce chiffre est considérable au regard de la prévalence de la maladie cœliaque. Poussé par cette tendance, le marché mondial des aliments sans gluten pourrait avoisiner 7 milliard de dollars en 2019. Un intérêt économique certain pousse ainsi à faire d'une alimentation « santé », un phénomène de mode indépendant d'une obligation médicale. Nous essayerons donc de comprendre pourquoi les occidentaux se laissent tenter par ce régime d'éviction.

Enfin, dans une dernière partie, nous mettrons en exergue le rôle du pharmacien et les conseils qu'il peut apporter lors de son exercice officinal.

1 LE GLUTEN

1.1 Définition

Au sens strict de la définition, le gluten correspond aux protéines insolubles contenues dans la graine de toutes les céréales, appartenant à la famille des *Poaceae*.

Étymologiquement, le mot « gluten » signifie « colle », en latin.

En effet, expérimentalement, les graines réduites en farine par broyage, une fois réhydratées et pétries, donnent une pâte élastique. Si celle-ci est lavée sous un mince filet d'eau, l'amidon et les protéines solubles se dissolvent et sont évacués peu à peu par le courant d'eau. Il subsiste, alors, une substance insoluble, collante, une masse élastique : le gluten.

Au sein de la graine, les protéines insolubles constituant le gluten jouent un rôle de réserve, et permettent de stocker des oligo-éléments ou des acides aminés nécessaires au développement de la jeune pousse.

Parmi ces protéines, les deux principales sont :

Les **prolamines**, qui sont des molécules monomériques, présentant un polymorphisme génétique important. Il y aura, donc, autant de prolamines que de variétés de céréales (cf. *Tableau I*). Elles constituent une réserve d'azote, de carbone et de soufre pour la plantule au moment de la germination. Celles du **blé** (les **gliadines**) et des céréales génétiquement proches du blé (les **sécalines** du **seigle** et les **hordénines** de l'**orge**) représentent la fraction immunogène du gluten alimentaire chez le patient cœliaque ¹. Ces dernières ne sont toxiques que chez des sujets génétiquement prédisposés.

La **gluténine**, qui semble être bien tolérée.

Ces deux protéines, insolubles dans l'eau, jouent un rôle majeur dans l'élaboration des produits alimentaires. Par exemple, elles confèrent à la farine ses propriétés visco-élastiques et liantes de par la formation du réseau de gluten consécutif aux liaisons entre les prolamines et les gluténines. Ces propriétés sont exploitées lors du pétrissage de la farine hydratée et permettront également à la pâte de lever lors de la fermentation.

Céréales	Ordre	Famille	Sous-famille	Tribu	Genre	Prolamine	Taux de prolamine (%) (*)
<u>•Blé</u>	<u>Poales</u>	<u>Poaceae</u>	<u>Pooideae</u>	<u>Triticeae</u>	<u>Triticum</u>	<u>Gliadine</u>	<u>69</u>
<u>•Seigle</u>	<u>Poales</u>	<u>Poaceae</u>	<u>Pooideae</u>	<u>Triticeae</u>	<u>Secale</u>	<u>Sécaline</u>	<u>30-50</u>
<u>•Orge</u>	<u>Poales</u>	<u>Poaceae</u>	<u>Pooideae</u>	<u>Triticeae</u>	<u>Hordeum</u>	<u>Hordénine</u>	<u>46-52</u>
Avoine	Poales	Poaceae	Pooideae	Aveneae	Avena	Avénine	16
Maïs	Poales	Poaceae	Panicoideae	Andropogoneae	Zea	Zeine	55
Riz	Poales	Poaceae	Ehrhartoideae	Oryzeae	Oryza	Orzénine	5
Sorgho	Poales	Poaceae	Panicoideae	Andropogoneae	Sorghum	Kafirine	52
Millet	Poales	Poaceae	Panicoideae	Paniceae	Panicum	Panicine	40

() Le taux est exprimé par rapport aux protéines totales de la graine.*

Tableau I - Les différentes prolamines et leur taux en fonction des céréales

Nous remarquons que conformément à la définition princeps, le riz, le maïs ou encore le sorgho contiennent du gluten (comme d'ailleurs toutes les céréales). Toutefois, tous les glutens ne se ressemblent pas et diffèrent par la nature et la quantité de leurs protéines, et ainsi, ne génèrent pas, tous, des peptides immunotoxiques.

Ces derniers ont été essentiellement identifiés dans le blé et les céréales proches dans la classification botanique que sont le seigle et l'orge, comme illustré dans le tableau I.

Néanmoins, dans le contexte actuel de préoccupation autour du gluten, le langage commun a assimilé le terme « gluten » aux seules prolamines (et gluténines, du fait de leur coexistence au sein du réseau) responsables de la maladie cœliaque chez les sujets génétiquement prédisposés (c'est-à-dire celles du blé, du seigle et de l'orge) et non à l'ensemble des protéines insolubles contenues dans toutes les céréales comme le voudrait initialement la définition scientifique du terme.

Dans la suite de cette thèse, par soucis de clarté, le terme « gluten » désignera uniquement les prolamines du blé, du seigle et de l'orge (associées aux gluténines).

Par exemple, le riz et le maïs seront ainsi classés dans les aliments compatibles avec les régimes alimentaires « sans gluten ».

1.2 Sources naturelles de gluten

On le retrouve dans la famille des *Poaceae* (anciennement nommées *Gramineae*) dont font partie les **céréales**.

Les céréales sont essentiellement exploitées comme sources de glucides complexes, en particulier pour leur richesse en amidon. Ces aliments apportent des vitamines du groupe B, des fibres alimentaires et des protéines d'origine végétale dont le gluten.

Le gluten est retrouvé dans l'albumen (ou amande) de la graine.

L'exemple du grain de blé tendre :

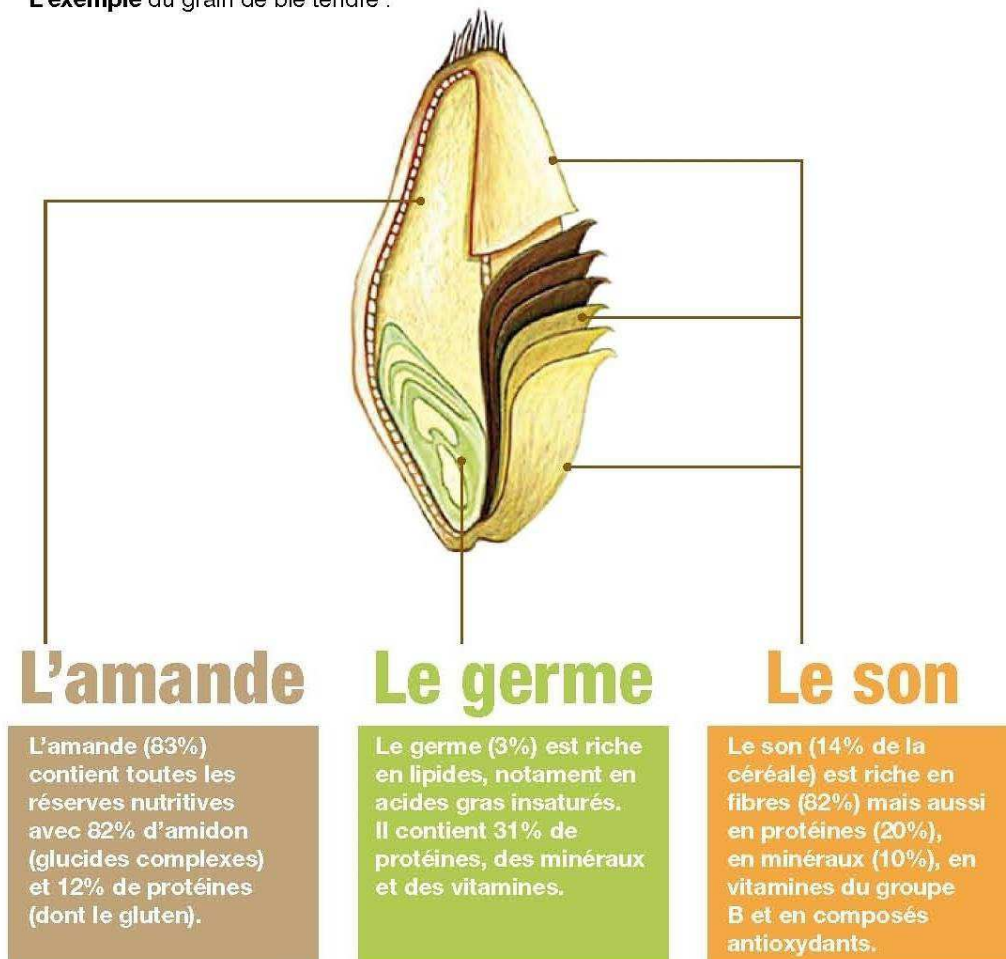


Figure 1 - Composition d'un grain de blé²

1.2.1 Le blé

Le mot « blé » désigne plusieurs céréales appartenant au genre *Triticum*. Ce sont des plantes annuelles appartenant à la famille des *Poaceae*.

Il s'agit des céréales les plus consommées par l'homme, avec le maïs et le riz.

L'adhérence des glumes et des glumelles entourant la graine permet de séparer les blés en deux variétés.

D'une part, les blés à grains nus, dont les glumelles se séparent facilement de la graine au battage.

Et d'autre part, les blés à grains vêtus, dont les glumes et glumelles coriaces forment une enveloppe externe très dure qui protège la graine des attaques du temps, de la pollution

atmosphérique et des parasites. Pour ces raisons, ces céréales robustes et peu exigeantes peuvent être semées en automne sur tout type de terrain, même très aride. Ces céréales très vigoureuses ne demandent aucun engrais, ni traitement contre les maladies. Elles sont idéales pour l'agriculture biologique. Néanmoins, ce type de blé nécessite un traitement de décorticage supplémentaire afin d'ôter les glumelles.

1.2.1.1 Les blés à grains nus

Cette catégorie est composée de deux variétés importantes :

- le **blé dur** (*Triticum turgidum*), qui est principalement cultivé dans les régions chaudes et sèches. Le blé dur est très riche en gluten. On l'utilise essentiellement pour produire les semoules et les pâtes alimentaires.

En effet, sa caractéristique (haute teneur en gluten) le rend particulièrement difficile à mouliner en farine fine. Il est donc souvent concassé en semoule, constituée de fragments de grains et utilisé pour la fabrication des pâtes.

- le **blé tendre** (*Triticum aestivum subsp Durum*), est de loin **le plus important**. Il est cultivé sous moyenne latitude (par exemple en France et en Ukraine). Il est l'ingrédient de base du pain, des pâtisseries et de nombreux autres aliments de consommation courante.

Les traitements industriels séparant le germe et le son de la graine pour ne garder que l'amande permettent d'obtenir le **froment** ou tout simplement blé.

Alors que la conservation du son et du germe (conférant une couleur plus foncée à la farine) permet d'obtenir le blé complet, utilisé en agro-alimentaire pour sa plus grande richesse en fibre.

1.2.1.2 Les blés à grains vêtus

Parmi les blés à grains vêtus, on retrouve de nombreuses variétés anciennes, qui connaissent actuellement un regain d'intérêt.

- **l'épeautre ou grand-épeautre** (*Triticum aestivum subsp. spelta*), appelé aussi « blé des Gaulois » très apprécié en raison de sa qualité panifiable.

- **l'engrain ou petit-épeautre**, (*Triticum monococcum*) considéré comme la première céréale domestiquée par l'homme avec l'amidonnier. L'engrain a une faible teneur en gluten (environ 7 %). Celle-ci est donc difficilement panifiable entraînant une faible alvéolation de la mie et une faible levée lors de la cuisson. La pâte à pain de petit épeautre doit ainsi être pétrie plus longtemps qu'une pâte à pain à base de blé tendre classique pour obtenir un pain suffisamment aéré.

- **l'amidonnier ou moyen épeautre** (*Triticum turgidum subsp. dicoccon*), qui fut très cultivée autrefois. Aujourd'hui, sa culture est en forte régression du fait de son faible rendement.

1.2.2 **Le seigle**

Le seigle est une céréale du genre *Secale*, appartenant à la famille des *Poaceae*. De grande taille, elle dépasse un mètre de haut. Avec le temps, sa culture a fortement diminué.

Le seigle est sensible aux maladies classiques des céréales. Elle possède également une maladie spécifique qui a notamment un impact important sur la santé humaine. Cette maladie est liée à la contamination de la plante par un champignon, l'ergot de seigle (*Claviceps Purpurea*). Les grains, atteints par ce champignon, sont contaminés par des alcaloïdes (en particulier l'acide lysergique dont est dérivé le LSD) et sont donc impropres à toute consommation. L'ingestion de ces grains contaminés par l'homme conduit à un empoisonnement grave, appelé la maladie du feu de Saint-Antoine ou ergotisme.

En outre, c'est ce champignon qui a également permis de développer une classe médicamenteuse majeure contre les migraines, il s'agit des dérivés ergotés.

Les grains de seigle sont utilisés principalement pour la fabrication de pains appelés autrefois « pains noirs », par opposition aux pains blancs, issus de la panification du froment.

Les pains de seigle rassissent moins vite que les pains fabriqués uniquement avec de la farine de blé. Ils sont aujourd'hui recherchés pour leurs qualités diététiques. Ils font partie des pains ayant l'indice glycémique le plus bas. Leur qualité nutritive est bien supérieure au pain blanc. En effet, le seigle est la céréale qui contient le plus de calcium, de potassium et de sodium, en plus d'être également riche en fer et en fluor. De plus, le seigle est une source de fibre.

Enfin, les pains de seigle apportent plus rapidement une sensation de satiété que les pains blancs.

Toutefois par rapport aux grains de blé, les grains de seigle, sont moins riches en protéines, donc contiennent moins de gluten.

Pour information, le seigle est aussi utilisé comme fourrage et sa paille sert à la confection d'objets de qualité mais aussi de toitures.

1.2.3 L'orge

L'orge commune (*Hordeum vulgare*) est une céréale de la famille des *Poaceae*. Cette plante voisine du blé est la plus ancienne céréale cultivée. Son utilisation remonte au début de l'Antiquité.

L'orge est facilement reconnaissable grâce à ses épis à longues barbes. Elle est réputée favoriser une bonne digestion grâce à son apport en fibres.

L'orge contient en bonne proportion des vitamines du groupe B, sélénium, phosphore, fer, zinc, cuivre et magnésium.

De plus, par la présence en proportion utile des huit acides aminés essentiels, elle est intéressante pour les régimes végétariens.

Enfin, grâce à la présence de bêta-glucane, on lui confère une action favorable sur le taux de sucre dans le sang et le cholestérol à raison d'une consommation d'au moins 3 grammes par jour d'orge³, ainsi qu'une action favorable sur la flore intestinale⁴.

La teneur en gluten est ici, comme le seigle, plus faible que dans le blé.

Sous forme de grains, on retrouve l'orge mondée et l'orge perlée. L'orge perlée est constituée de grains d'orge qui ont été transformés pour retirer les enveloppes externes fibreuses ainsi que le son. C'est le contraire de l'orge mondée, dont on a seulement ôté les enveloppes externes et conservé le son. L'orge mondée, conservant la plus grande partie de ses nutriments, est ainsi plus nutritive.

L'orge est principalement utilisée en brasserie. Elle subit l'opération de maltage dont le résultat permet d'obtenir par fermentation de la bière et par distillation des whiskys. A savoir que d'autres céréales peuvent entrer dans la composition de ces deux boissons.

L'orge permet aussi l'élaboration d'un édulcorant : le sirop d'orge malté.

L'orge est également l'une des plantes qualifiée d' « herbe à chat », en raison de l'attrance qu'ont nos petits compagnons pour ces jeunes pousses. L'herbe à chat vendue dans le commerce est, d'ailleurs, le plus souvent composée de graines d'orge germées ou non, parfois mélangées avec d'autres variétés de graines germées.

1.2.4 La controverse de l'avoine

L'avoine est une herbe du genre *Avena*, appartenant à la famille des *Poaceae*. L'avoine est l'espèce la plus proche des céréales *Triticum* (genre auquel appartient le blé).

L'innocuité de l'avoine dans un régime sans gluten fait depuis longtemps l'objet de débats. En effet, l'avoine contient une prolamine, appelée **avénine**, qui, bien que différente de celle du blé (gliadine), posséderait, quand même, des similitudes concernant sa structure et sa séquence en acide aminés, pouvant donc potentiellement gêner les sujets les plus sensibles.

Or, plusieurs études ont montré que consommer de l'avoine serait inoffensif et bénéfique pour une alimentation sans gluten.

Une étude majeure, développant cette théorie, fut publiée en 1995 ⁵.

Egalement, une étude plus récente a démontré qu'il n'était pas dangereux de consommer de l'avoine sur une longue période (suivi des cas pendant 5 ans) dans le cadre d'un régime sans gluten ⁶. L'avénine ne serait donc pas toxique pour un patient atteint de la maladie cœliaque.

D'autres chercheurs ont nuancé cette apparente innocuité en introduisant une notion de dose.

L'avénine constitue 5 % à 15 % des protéines totales de l'avoine. Or, les prolamines (gliadine, sécaline, hordénine) constituent de 40 % à 50 % ⁷ des protéines dans le blé, le seigle et l'orge. Soit 3 fois plus dans un grain blé que dans un grain d'avoine. Ils en ont conclu qu'une alimentation trop riche en avoine pourrait, quand même, affecter les patients atteints de la maladie cœliaque.

Toutefois, en plus de la notion de dose, ils ont démontré la nature moins immunogène de l'avoine dans la maladie cœliaque du fait d'une présence moins importante de séquences d'acide aminé présumées responsables de cette pathologie dans l'avénine que dans les autres prolamines.

C'est pourquoi, l'Association canadienne de la maladie cœliaque ⁸ recommande que la portion d'avoine soit limitée de 10 à 25 grammes/jour (65 ml ou ¼ de tasse de flocons d'avoine secs) pour les enfants et de 25 à 70 grammes/jour (125 à 175 ml ou 1/2 à 3/4 de tasse de flocons d'avoine secs) pour les adultes.

En outre, l'avoine permettrait d'ajouter au régime sans gluten des fibres solubles qui sont souvent limitées ou absentes dans ce régime strict. Pure, elle constitue une importante source de protéines et de glucides.

Néanmoins, le problème des inévitables contaminations des grains d'avoine crée actuellement une controverse concernant ces recommandations aux patients cœliaques.

En effet, l'avoine est souvent manipulée industriellement avec le blé, l'orge et d'autres grains, et se retrouve donc contaminée par leur gluten (mêmes matériels de récolte, mêmes conditions de transport, de stockage et de conditionnement). De plus, ces céréales sont plantées en rotation dans les champs. Le risque de contamination est donc presque systématique.

A ceci, s'ajoute la contamination naturelle par les oiseaux ou les rongeurs.

Ainsi, une étude de 2008 a montré que sur 134 sources d'avoine étudiées (provenant d'Europe, des États-Unis et du Canada), 109 ont été contaminées par du blé, orge, seigle. L'orge étant le contaminant prédominant ⁹.

L'avoine pure, non contaminée, doit être récoltée, expédiée, entreposée et manufacturée selon des normes strictes et ainsi réduire la présence de gluten contaminant dans le produit fini.

Le **codex Alimentarius** (ou codex alimentaire) est un programme commun de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dont l'une des missions est de constituer un recueil de normes, codes d'usages, directives et autres recommandations relatifs à la production et à la transformation

agroalimentaire concernant la sécurité sanitaire des aliments, la protection des consommateurs et des travailleurs des filières alimentaires, ainsi que la préservation de l'environnement.

En l'état actuel des connaissances et par principe de précaution, la FAO a pris le parti de lister officiellement, dans le Codex Alimentarius, l'avoine comme contenant du gluten et donc à éviter pour tout sujet y étant sensible.

En conclusion, l'avoine pourrait être consommée de façon modérée sans aucun danger lors d'un régime sans gluten à condition que l'on se soit assuré au préalable de sa pureté ; ce qui semble extrêmement compliqué voir quasiment impossible.

En dehors de la maladie cœliaque, depuis quelques années, l'intérêt pour l'avoine comme aliment bénéfique pour la santé prospère. Elle contient de nombreux antioxydants mais pas seulement.

De nombreuses études ont démontré qu'une fibre particulière de l'avoine (la bêta-glucane) possède des propriétés régulatrices de la glycémie. Il serait donc un aliment à privilégier par les personnes souffrant de diabète de type II.¹⁰

Le bêta-glucane permet aussi d'abaisser le taux de cholestérol sanguin. Un apport d'au moins 3g / j d'avoine réduirait respectivement le LDL et le cholestérol total de 0,25 mmol/L et de 0,30 mmol/L, sans modifier le HDL et les triglycérides¹¹.

De plus, les protéines de l'avoine, riches en tryptophane, participent à la production de sérotonine et mélatonine chez l'humain.

Et enfin, par sa richesse en fibre, le son d'avoine est une solution simple, naturelle et très efficace aux problèmes de constipation.

1.2.5 Autres sources de gluten

On retrouve également du gluten dans différentes céréales, ainsi que dans des sous-produits du blé communément confondus avec des céréales à part entière.

- **le triticale** : le triticale appartient à la famille des *Poaceae*. C'est un hybride artificiel entre le blé et le seigle dont la culture s'est développée depuis les années 1960. Il est surtout utilisé comme céréale fourragère.

- **le blé de Khorasan** : le blé de Khorasan (*Triticum turgidum L. subsp. Turanicum*) est une céréale appartenant à la famille des *Poaceae*. Ce blé tient son nom de la région Khorasan, au Nord-Est de l'Iran. Le blé de Khorasan est principalement cultivé en Iran, Arménie, Azerbaïdjan, Ouzbékistan et au Daguestan. Cette même céréale cultivée en Amérique du Nord est désignée **Kamut**.

- **le boulghour** : le boulghour (nom d'origine turque « **bulgur** ») est un sous-produit du blé dur débarrassé du son qui l'enveloppe. La méthode de fabrication du boulghour est la suivante : l'eau est mélangée à du blé, puis chauffée de sorte à cuire les grains qui sont ensuite séchés. Après une semaine ou deux, les grains du blé sont ramassés puis concassés. Son intérêt principal réside dans sa richesse en glucide à index glycémique bas.

- **le farro** : le farro est un aliment composé de grains de certaines espèces de blé dont l'amidonner. La définition exacte est discutée. Il est vendu séché, avant d'être consommé. Il est retrouvé principalement en Italie.

1.3 Les protéines végétales du blé

Une graine de blé est constituée de différentes protéines que l'on peut classer en quatre groupes en fonction de leur solubilité. Ces protéines représentent 5 à 20% du poids de la graine. Nous distinguons : albumine, globuline, prolamine et gluténine.

1.3.1 Les protéines solubles

Les protéines solubles du blé sont les albumines et les globulines.

Elles font partie des protéines fonctionnelles. Ce sont des molécules globulaires dont les masses moléculaires sont comprises entre 10 et 100 kDa.

Elles peuvent représenter jusqu'à 20% des protéines totales de la graine. Les valeurs moyennes sont de l'ordre de 9% pour les albumines et de 6% pour les globulines. Elles sont

caractérisées par une teneur faible en acide glutamique (20%) et en proline (7%) mais riche en lysine et en histidine.

Le taux d'albumine et de globuline est très largement supérieur à celui des protéines insolubles dans le grain non mature.

1.3.1.1 Les albumines

Les albumines sont solubles dans l'eau. Elles se composent de deux chaînes, obtenues par clivage à partir d'une seule protéine après biosynthèse et reliées par deux ponts disulfures. Leur structure secondaire comprend 50% d'hélices alpha et très peu de feuillets bêta.

1.3.1.2 Les globulines

Les globulines sont solubles dans les solutions salines, c'est-à-dire avec des forces ioniques différentes de zéro.

1.3.2 Les protéines insolubles (gluten)

Elles sont représentées par les prolamines et les gluténines. Pour rappel, la prolamine du blé est nommée gliadine.

Ces protéines insolubles sont biosynthétisées tardivement dans la graine.

Ces dernières apparaissent sous la forme de corps protéiques, de faible densité (surtout les gliadines) en début de maturation, et de forte densité quand le grain est à maturité (présence de gliadine et de gluténine de haute masse moléculaire). Dans le grain mature, la teneur en prolamines et gluténines est très largement supérieure à l'ensemble des protéines solubles.

Comme expliqué précédemment, les prolamines et les gluténines sont souvent regroupées sous l'appellation de **gluten**.

1.3.2.1 Les prolamines

Les prolamines du blé sont celles principalement incriminées dans les pathologies liées au gluten.

1.3.2.2 Étude des prolamines du blé, les gliadines

Les prolamines sont solubles dans les solutions étendues d'éthanol (65-75%).

Elles sont caractérisées par une forte teneur en résidus glutamine (37 à 56%) et en proline (15 à 30%), d'où leur dénomination « prolamine », mais une faible teneur en acides aminés basiques (0,1 à 0,7%).

La teneur élevée en proline confère une résistance à la dégradation digestive complète. Ce sont les parties non digérées de ces protéines qui provoquent la réponse immune chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque.

Les prolamines sont responsables des propriétés d'extensibilité des pâtes.

Les prolamines renferment 90% des acides aspartique et glutamique sous forme amidée.

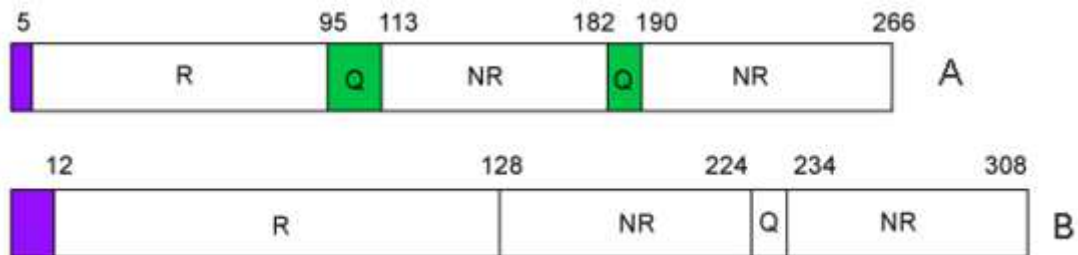
Les prolamines sont toutes construites selon le même schéma : une séquence N-terminale variable de 5 à 15 résidus d'acides aminés, des parties répétitives constituées de dodécapeptides (R) et non répétitives (NR) séparées ou non par des zones de polyglutamines (Q) et une partie C-terminal.

Les séquences répétitives variables peuvent renfermer jusqu'à 100 résidus d'acides aminés et sont constituées par de nombreux résidus de glutamine, de proline et d'acides aminés hydrophobes.

Le domaine C-terminal (homologue pour les différentes gliadines) est constitué de séquences non répétitives renfermant la quasi-totalité des acides aminés soufrés (6 à 8 résidus de cystéine) et permettant la création de 3 à 4 ponts disulfure intracaténaux. Concernant la structure secondaire, le domaine N-terminal présente une majorité de coudes bêta et le domaine C-terminal présente plutôt des conformations en hélice alpha et feuillet bêta.

Les gliadines du blé constituent une famille d'une cinquantaine de polypeptides qui peuvent être séparés en 4 groupes (α , β , γ et ω) par ordre de mobilité électrophorétique décroissante.

La figure ci-dessous représente respectivement, de manière schématique, la structure des gliadines alpha et gamma.



R : domaine à séquence répétitive, NR : domaine à séquence non répétitive, Q : domaine à polyglutamine. A- gliadine alpha, B- gliadine gamma

Figure 2 - Représentation schématique de l'organisation des gliadines

La conformation des gliadines monomériques peut varier en fonction des conditions du milieu. Elles peuvent passer de l'état de pelote statistique pour des pH inférieurs à 5 (diamètre de la molécule 70 Å) à celui de protéine globulaire compacte (diamètre de 40 Å) lorsque le pH du milieu est supérieur à 5 et que la force ionique est très faible (voisine de zéro). Ces structures globulaires s'agrègent pour donner des structures fibrillaires (diamètre de l'hélice 60 Å) quand le pH est supérieur à 5 et la force ionique différente de zéro. Ces modifications de conformation s'accompagnent de modification de l'hydrophobie de surface ¹².

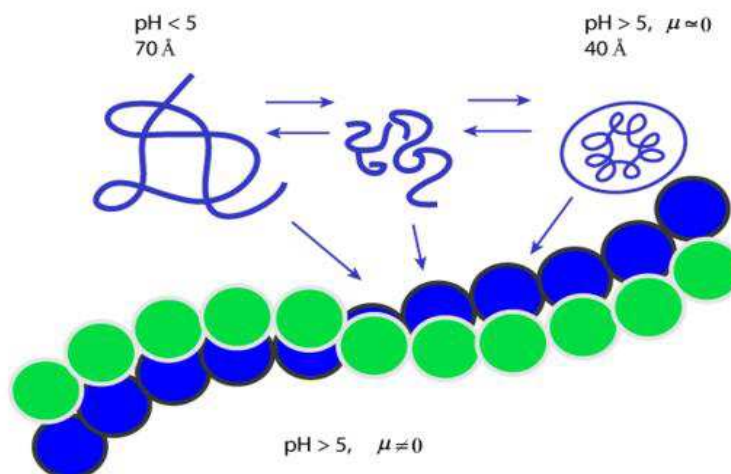


Figure 3 - Schéma représentant les différentes conformations des gliadines en fonction du pH

1.3.2.3 Toxicité des gliadines du blé chez les patients cœliaques

Il a été mis en évidence que la gliadine est la fraction susceptible de provoquer une maladie cœliaque chez le sujet prédisposé. Il en est de même pour la sécaline du seigle et l'hordeine de l'orge.

Ce sont les peptides du groupe α , et peut-être ceux du groupe β , qui sont toxiques pour les patients atteints de la maladie cœliaque. Les peptides γ et ω le sont plus faiblement ou très peu.

Il semblerait que ce soit la **gliadine du groupe α** qui soit la plus agressive. Il s'agit d'un peptide de 266 acides aminés, très riche en proline et en glutamine. Récemment, une séquence spécifique de 33 acides aminés, présente dans cette gliadine, a été identifiée comme la partie la plus immunogène¹³. Ce peptide, résistant à l'acidité gastrique, aux protéases du pancréas et aux enzymes des membranes de la bordure en brosse, peut traverser l'épithélium digestif et entraîner, dans la lamina propria, une réaction du système immunitaire avec activation de lymphocytes T et une production de cytokines, dont l'interleukine 15. Cette cascade d'activation est responsable d'une inflammation chronique des intestins et d'un syndrome de malabsorption.

1.3.2.4 Les gluténines

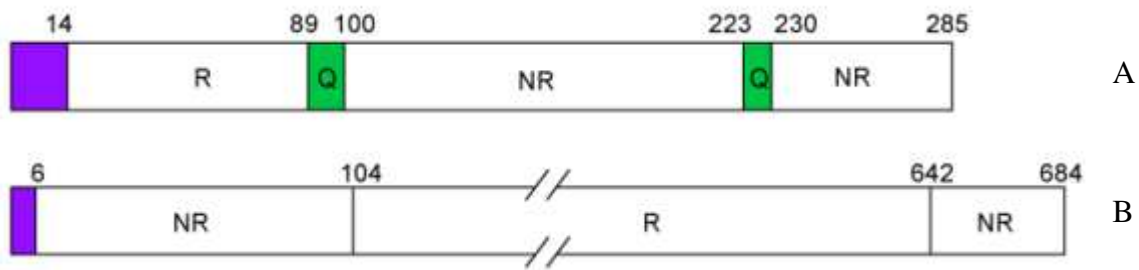
Les gluténines sont insolubles dans l'eau mais solubles dans des solutions acides ou basiques.

Elles possèdent une forme allongée et une composition qui diffère de celle des prolamines. Ces molécules polymériques sont caractérisées par des masses moléculaires importantes 500 kDa à 10000 kDa.

Les gluténines sont responsables de l'élasticité des pâtes boulangères.

On peut caractériser 3 domaines pour ces molécules : un domaine N-terminal non répétitif de 80 à 100 résidus, un domaine central répétitif de 400 à 700 résidus et un domaine C-terminal d'une quarantaine de résidus.

Les domaines N et C-terminal renferment de nombreux acides aminés chargés et la quasi-totalité des acides aminés soufrés. Le domaine répétitif est constitué par la répétition d'un hexapeptide (QQPGQG) dans laquelle viendra s'insérer un hexapeptide (YYPTSP) et un tripeptide (QQP ou QPG). Concernant la structure secondaire, on met en évidence que le domaine répétitif est constitué par de nombreux coudes bêta inverses entraînant la formation d'une spirale qui confère les propriétés élastiques du gluten. Les domaines N et C-terminal sont sous forme globulaire et renferment des hélices alpha.



R : domaine à séquence répétitive, NR : domaine à séquence non répétitive, Q : domaine à polyglutamine. A- Gluténine de faible poids moléculaire, B- Gluténine de haut poids moléculaire.

Figure 4 - Représentation schématique de l'organisation des gluténines

1.4 Évolution génomique du gluten et immunogénicité.

Le blé, que l'on consomme actuellement, a subi de nombreuses transformations génétiques depuis les débuts de l'agriculture.

Ces transformations ont été le fruit de sélections et de mutations naturelles, pendant des milliers d'années (processus lent). Par exemple, on a pu observer un raccourcissement des tiges du blé. Dans les années 1970, le blé mesurait environ 1m40. Actuellement, le blé moderne industriel ne dépasse pas 80cm.

Par ailleurs, depuis plusieurs dizaines d'années, l'homme a opéré des modifications dans le génome des blés à l'aide de techniques de génétique qui ont donné naissance à de nouveaux blés plus résistants.

La sélection moderne s'est concentrée sur différents critères qui sont :

- la résistance aux maladies et aux aléas climatiques,
- le rendement élevé,
- la richesse en protéines, et principalement la **qualité** et le **taux de gluten**, qui ont été adaptés à l'utilisation moderne, comme la panification industrielle. Le blé actuel contient, donc, plus de gluten qu'autrefois.

Ainsi, une hypothèse, évoquée par le Pr Jean Seignalet, a vu le jour. Elle suppose que le blé (et donc le gluten) aurait subi beaucoup trop de modifications génétiques pour que les enzymes digestives et les mucines d'une partie de la population humaine puissent être capables de le reconnaître et de le digérer totalement.

En outre, l'implication de facteurs externes liés à l'agriculture moderne a récemment été suspectée comme pouvant favoriser l'immunogénicité du gluten.

Ainsi, le docteur Stephanie Seneff du MIT (Massachusetts Institute of technology) a étudié la possible influence du Roundup® (et de son principe actif, le glyphosate), déversé sur les champs de blé, sur l'augmentation de la sensibilisation des sujets au gluten. Elle a démontré que les sols des champs américains sont contaminés par cet engrais répandu depuis ces dix dernières années.

En effet, un des protocoles de culture du blé aux États-Unis consiste à répandre du Roundup® 7 à 10 jours avant le passage de la moissonneuse batteuse. Cela permet d'avoir une récolte plus importante, plus facile et plus précoce. Cette méthode s'appelle la dessiccation.

De ce fait, cela expose le blé au glyphosate, ainsi que la population humaine via la consommation du blé.

Or, le glyphosate perturbe de manière significative le fonctionnement des bactéries bénéfiques dans les intestins par inhibition des cytochromes P450, ce qui augmente la perméabilité de la paroi intestinale et favorise ainsi l'expression des symptômes des maladies auto-immunes.

Par une étude, cette chercheuse a ainsi démontré que la plupart des symptômes amenant à l'intolérance au gluten pouvaient être liés à l'exposition au glyphosate ¹⁴. Cette hypothèse pourrait expliquer la plus forte prévalence actuelle de la maladie cœliaque.

En France, une interdiction de la vente libre du Roundup® aux particuliers est à l'étude, et devrait être effectif d'ici 2021.

1.5 Les propriétés physico-chimiques du gluten

1.5.1 Formation d'un réseau

Lorsque de l'eau est ajoutée et mélangée à de la farine, les prolamines et les gluténines contenues dans celle-ci vont s'assembler et former des liaisons entre elles. Cette propriété d'assemblage de ces protéines permet d'obtenir le réseau de gluten. Ce réseau confère aux pâtes leurs propriétés viscoélastiques, mises à profit dans le secteur de la panification.

1.5.2 Force des farines

Afin d'évaluer les propriétés viscoélastiques du gluten, on détermine la « force de la farine ». Pour se faire, on utilise un alvéographe de Chopin qui mesure et enregistre la déformation d'une pâte boulangère soumise à la poussée d'un volume d'air chaud croissant jusqu'à la rupture de la bulle de pâte.

Cette capacité de déformation dépend de la quantité de gluten dans la farine, ainsi que de la proportion de gluténines et de prolamines dans le gluten.

Les informations enregistrées concernant la déformation et le volume d'air insufflé renseignent sur l'extensibilité et l'élasticité ainsi que la force de la farine. Ces paramètres permettent de définir les différents usages de la farine : boulangerie, biscuiterie ou autres.

1.5.3 Panification

La fabrication du pain ou panification est le procédé technique qui permet de transformer de la farine en pain. La réalisation d'un pain dépend de la qualité du réseau viscoélastique des protéines du gluten ainsi que de la qualité de l'amidon constituant la farine. Il existe différents types de farine qui vont différer de par leur taux d'extraction (rapport entre la masse de farine

extraite et la masse de blé utilisée, exprimé sous forme de pourcentage). La panification est composée de trois étapes qui sont le pétrissage, la fermentation et la cuisson.

1.6 Avantages et inconvénients du gluten

Depuis plusieurs années, le gluten fait débat dans notre société. Les produits sans gluten envahissent progressivement les rayons de nos magasins. Le gluten, est-il « un ami ou un ennemi » ? Afin d'essayer de répondre à cette problématique, nous allons, à présent, détailler les avantages et les inconvénients du gluten.

1.6.1 Les avantages du gluten

1.6.1.1 Avantages nutritionnels du gluten

Nous avons vu que le gluten était un mélange de 2 protéines : les prolamines et les gluténines. Pour rappel, les protéines sont constituées d'une succession d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques. Cette succession est le résultat de la traduction de l'ADN, définissant ainsi le phénotype.

Notre organisme est capable de synthétiser une partie de nos acides aminés. Cependant, 8 acides aminés indispensables, nommés « acides aminés essentiels », ne sont pas synthétisés par notre organisme. Ils doivent donc être apportés par notre alimentation. Il s'agit de l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane, la valine. Point de départ de la synthèse des acides aminés non essentiels, ils doivent être présents dans l'alimentation en proportion équilibrée. Il est ainsi recommandé de varier ses sources de protéines.

Les protéines du gluten contiennent peu d'acides aminés lysine, histidine et arginine, et beaucoup d'acide glutamique et proline. Il faut donc associer, au cours d'un même repas ou d'une même journée, le gluten à un aliment riche en lysine, comme les légumineuses ou l'amarante. C'est le principe des paires alimentaires.

Ce principe doit être respecté par les végétariens, mais aussi par les omnivores. En effet, les protéines animales ne sont pas toujours équilibrées en acides aminés essentiels. Voici, par exemple, la comparaison entre l'aminogramme d'un steak haché de bœuf à 5% de matière grasse et l'aminogramme idéal selon l'OMS :

Acides aminés essentiels	Quantité (mg) dans 100g de steak à 5%MG	Recommandation par jour (mg) pour un homme de 70kg
Isoleucine	979	700
Phénylalanine	980	980
Tryptophane	187	245
Leucine	17	980
Lysine	18	840
Méthionine	12	910
Thréonine	18	490
Valine	19	700

Tableau II - Comparaison entre l'aminogramme d'un steak haché de bœuf à 5% de matière grasse et l'aminogramme idéal selon l'OMS

Le gluten peut donc constituer un bon apport en protéine végétale, permettant au consommateur de varier ses sources d'apport en protéines.

1.6.1.2 Avantages environnementaux du gluten

Le principal avantage environnemental des protéines végétales tient en leur ratio de production face aux protéines animales.

D'un point de vue écologique, de plus en plus d'experts soulignent le fait que les productions d'origine animale produisent beaucoup plus de gaz à effet de serre que les productions

d'origine végétale. En effet, selon l'Organisation des Nations Unies pour l'Agriculture et l'Alimentation, 80% des gaz à effet de serre de l'agriculture sont dus à l'élevage.

De plus, qu'il s'agisse de viande ou de produits laitiers, les animaux qui en sont à l'origine consomment principalement des végétaux. Et, en moyenne, la quantité de protéines qu'ils ingèrent est nettement supérieure à celle qu'ils produisent.

Par ailleurs, il faut 5 à 10 fois plus de surface pour produire la même quantité de protéines animales que végétales.

La fabrication du gluten a donc un impact environnemental sans équivoque par rapport à celle de protéines d'origine animale, la rendant plus écologique mais également plus économique.

1.6.1.3 Avantage financier du gluten

Pour le producteur, le coût du gluten est logiquement lié au coût de production du blé, qui, comme évoqué précédemment, est beaucoup plus rentable que les productions d'origine animale.

Pour le consommateur, son prix reste très avantageux par rapport à l'équivalent en protéines d'origine animale, le rendant ainsi accessible à quasiment tous les paniers. De plus, sa très longue durée de conservation permet de l'acheter en grande quantité.

1.6.1.4 Avantages culinaires du gluten

Pour rappel, dans le gluten, les **gluténines** sont responsables de l'**élasticité** des pâtes, tandis que les **prolamines** sont responsables de leur **extensibilité**

Quand on mélange le gluten avec de l'eau et qu'on pétrir cette pâte, les gluténines et les prolamines s'associent pour former de grandes chaînes, ce qui donne le **réseau visco-élastique**. Cette technique est mise à profit en boulangerie, pâtisserie, et dans bien d'autres plats culinaires. Sans gluten, il faudrait revoir un grand nombre de recettes gastronomiques et industrielles.

En effet, le gluten est couramment utilisé pour ses différentes particularités culinaires :

Propriétés visco-élastiques :

Par exemple, quand on parle d'une farine panifiable, on parle, en fait, d'une farine forte, capable de se déformer et qui donnera un pain alvéolé. A la différence, les farines sans gluten donnent un pain très friable et compact. Pour faire un pain sans gluten avec une apparence standard, le rajout d'un ingrédient permettant de former un réseau visqueux et élastique s'avère donc indispensable. Le gluten peut être ainsi remplacé par de la gomme de guar (qui est un liant naturel), la gomme xanthane, la gomme arabique ou encore des graines de lin.

Par ailleurs, au plus on pétrir un mélange, au plus on forme le réseau visco-élastique. Par exemple, si on pétrir trop une pâte à tarte, le réseau se forme trop et la pâte est tellement élastique qu'on ne peut plus l'étaler. Toutefois, le réseau visco-élastique est capable de se détendre avec le temps. Il faut, donc, laisser reposer les pâtes à tarte contenant du gluten avant de les étaler.

Il en va de même pour la pâte à crêpe. Lorsqu'on laisse reposer la pâte à crêpe, chaque grain de farine va absorber peu à peu le liquide (œufs et lait) contenu dans la pâte, et le réseau de gluten va se former, ce qui est indispensable pour épaissir la pâte et la rendre moins élastique. Sans repos, la pâte à crêpe serait plus cassante.

Propriété de rétention des gaz :

Les protéines du gluten, formant le réseau élastique et extensible, vont retenir dans la pâte les bulles de dioxyde de carbone, issues de la dégradation des sucres par les levures. Ce phénomène d'emprisonnement du gaz carbonique permet une bonne levée du pain. Avec une farine sans gluten, le pain obtenu ne sera ni levé, ni aérien ou léger.

Propriétés liantes et épaississantes :

Le gluten est très utilisé comme agent liant et épaississant dans des préparations culinaires. Il est ainsi retrouvé comme additif dans les aliments transformés.

Propriétés émulsifiantes et moussantes par traitement acide :

Une autre utilisation culinaire possible du gluten pourrait être de former des mousses et des émulsions en remplacement du lait. En effet, la propriété émulsifiante et moussante du lait est liée à une protéine nommée β -lactoglobuline. Le gluten pourrait alors jouer le même rôle s'il était plus soluble, ce qui est obtenu par un traitement acide.

A noter qu'en dehors des mets contenant déjà du gluten dans leur élaboration, il existe à la vente des sachets de gluten de blé, permettant d'optimiser toutes ses propriétés culinaires et nutritives.

1.6.2 Les inconvénients du gluten

1.6.2.1 Le gluten est un aliment allergène

Tout aliment riche en protéines est potentiellement allergène ou immunogène, donc reconnaissable par notre système immunitaire qui développera des IgE.

En effet, notre système immunitaire est capable de reconnaître tout fragment de protéine, et ensuite, soit de le tolérer, soit de déclencher une réaction immunitaire contre celui-ci.

Les allergies alimentaires sont caractérisées par un ensemble de réactions du système immunitaire orchestré autour de la production d'immunoglobuline E à la suite d'une ingestion ou d'une inhalation d'un allergène alimentaire.

La fréquence des allergies alimentaires et leurs conséquences sur la santé ont amenés les pouvoirs publics à instaurer des mesures d'information du consommateur. Ainsi, tout produit contenant des allergènes fait, dorénavant, l'objet d'un étiquetage obligatoire.

La liste des allergènes reconnus par l'Union Européenne est régulièrement révisée en fonction des évaluations scientifiques, et est actuellement la suivante :

Liste des 14 allergènes reconnus par l'Union Européenne

1-**Les céréales contenant du gluten** (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut ou leurs souches hybridées) et produits à base de ces céréales à l'exception des sirops de glucose à base de blé, y compris le dextrose, des maltodextrines à base de blé, des sirops de glucose à base d'orge, des céréales utilisées pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques.

2-**Les crustacés** et produits à base de crustacés

3-**Les œufs** et produits à base d'œufs

4-**Les poissons** et produits à base de poissons à l'exception de la gélatine de poisson utilisée comme support pour les préparations de vitamines ou de caroténoïdes ou de la gélatine de poisson ou de l'ichtyocolle utilisée comme agent de clarification dans la bière et le vin

5-**Les arachides** et produits à base d'arachides

6-**Le soja** et produits à base de soja à l'exception de l'huile et la graisse de soja entièrement raffinées, des tocophérols mixtes naturels, des phytostérols et esters de phytostérol dérivés d'huiles végétales de soja, de l'ester de stanol végétal produit à partir de stérols dérivés d'huiles végétales de soja

7-**Le lait** et produits à base de lait (y compris de lactose) à l'exception du lactosérum utilisé pour la fabrication de distillats ou alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques et du lactitol

8-**Les fruits à coques** (amandes, noisettes, noix, noix de : cajou, pécan, macadamia, du Brésil, du Queensland, pistaches et produits à base de ces fruits) à l'exception des fruits à coque utilisés pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques.

9-**Le céleri** et produits à base de céleri

10-**La moutarde** et produits à base de moutarde

11-**Les graines de sésame** et produits à base de graines de sésame

12-**Anhydride sulfureux** et sulfites en concentration de plus de 10mg/kg ou 10 mg/l (exprimés en SO₂)

13-**Le lupin** et produits à base de lupin

14-**Les mollusques** et produits à base de mollusques.

Le gluten fait partie de cette liste des allergènes, pouvant ainsi déclencher des réactions allergiques.

Les propriétés immunogènes du gluten sont portées par de courtes séquences d'acides aminés riches en proline et en glutamine, qui sont libérées au cours du catabolisme de ce dernier. La réponse allergique est notamment induite par des séquences pentapeptidiques (Gln-Gln-Gln-Pro-Pro) et des séquences tetrapeptidiques (Gln-Gln-Gln-Pro et Pro-Ser-Gln-Gln), qui réagissent avec les IgE présents dans le sérum des patients allergiques ¹⁵.

Par cette immunogénicité, le gluten est à l'origine de l'hypersensibilité au gluten.

1.6.2.2 Le gluten est à l'origine d'une réaction auto-immune chez les individus prédisposés

Le gluten induit une maladie auto-immune chez les patients génétiquement prédisposés.

En effet, les prolamines, riches en glutamine, sont des substrats privilégiés de la transglutaminase tissulaire, enzyme intracellulaire ubiquitaire, présente notamment au niveau de la muqueuse intestinale.

La transglutaminase tissulaire possède une activité de transamidation qui permet le couplage covalent de protéines.

La transglutaminase tissulaire pourrait, ainsi, se lier aux prolamines, devenant un néoantigène reconnu par le système immunitaire et suscitant la production d'IgA et d'IgG spécifique, dirigés contre elle.

La transglutaminase tissulaire va alors subir les attaques du système immunitaire et se détériorer. La dégradation de cette enzyme va ainsi entraîner un problème de malabsorption des nutriments (à l'origine de nombreuses carences).

1.6.2.3 Le gluten favoriserait l'augmentation de la perméabilité intestinale

La muqueuse intestinale est constituée, entre autres, d'entérocytes et de cellules à mucus. Cette muqueuse se replie pour former des villosités, elles-mêmes recouvertes de microvillosités. On parle de « bordure en brosse ». Entre chaque entérocyte, il existe des liaisons qui s'appellent les jonctions serrées. Ces liaisons entre les cellules épithéliales de la muqueuse ont un rôle très important puisqu'elles contrôlent la perméabilité de l'intestin et forment une barrière sélective. Par ailleurs, la perméabilité intestinale est, également, renforcée par le système immunitaire et le microbiote intestinal (composé de plus de 100 000 milliards de bactéries). La muqueuse intestinale représente, donc, une barrière de protection très efficace permettant le passage de macromolécules nécessaires (comme les minéraux, les aliments digérés,...), mais bloquant l'entrée des molécules indésirables comme les bactéries et les molécules étrangères.

Cette muqueuse intestinale est très fragile et se renouvelle en permanence, les entérocytes vivant de 2 à 6 jours.

Une augmentation de la perméabilité intestinale se produirait chez tous les individus après une exposition à la gliadine ¹⁶.

La gliadine induirait la libération de zonuline dans les cellules épithéliales intestinales, ce qui provoquerait la déstructuration du cytosquelette d'actine des jonctions serrées, entraînant alors l'ouverture de ces jonctions et conduisant pas ce biais à une augmentation rapide de la perméabilité intestinale ¹⁷. L'activation de la voie de la zonuline pourrait être réalisée par des antigènes environnementaux retrouvés dans l'alimentation (gluten) ou par des modifications du microbiote intestinal.

C'est pourquoi, la pathogénèse des maladies auto-immunes impliquant uniquement une prédisposition génétique spécifique associée à une exposition à des antigènes environnementaux a récemment été remise en cause par l'ajout d'un troisième élément, la

perte de la fonction de barrière de la muqueuse intestinale. En effet, l'augmentation de la perméabilité intestinale permet le passage anormal, du tube digestif vers l'organisme, de fragments de protéines ou d'antigènes qui pourront déclencher une réponse du système immunitaire. Ce mécanisme est le point de départ commun à de multiples pathologies.

La coexistence de ces 3 facteurs semble indispensable dans déclenchement des réactions inflammatoires et des maladies auto-immunes ¹⁸.

Le gluten n'est, bien sûr, pas le seul élément à augmenter la perméabilité de l'intestin : le stress chronique, l'alimentation déséquilibrée, l'alcool, certains médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoire par exemple), les infections à répétitions (virus, entérotoxines), les pesticides et les édulcorants, ont également cette propriété, par déséquilibre de la flore intestinale.

1.7 Utilisations industrielles

1.7.1 Utilisations dans l'industrie agroalimentaire

De par les nombreuses propriétés culinaires précédemment détaillées, le gluten est très souvent utilisé comme **additif** dans les préparations alimentaires.

Il est présent, de ce fait, dans de très nombreux plats préparés artisanalement ou industriellement.

Entre autres, la présence de gluten est retrouvée dans certains produits dans lesquels on ne l'aurait pas soupçonnée. On en trouve ainsi dans :

- des fromages à tartiner
- la sauce soja, qui peut contenir beaucoup d'orge ou de blé
- le chocolat, qui peut parfois renfermer de la farine de blé
- l'alcool (vodka, bière)
- la charcuterie préemballée, qui peut contenir de l'amidon alimentaire modifié de blé et des additifs potentiellement contaminés par du gluten

- les soupes et les bouillons en cube, qui contiennent très souvent de la farine de blé
- les sauces pour salade, qui renferment de la farine de blé, leur permettant d'être plus crémeuses par son pouvoir épaississant
- les plats cuisinés
- le seitan, qui est, quant à lui, un aliment fabriqué à base de protéines de blé
- le champart, qui est un mélange de blé, seigle et orge
- les bonbons et sucreries, etc...

En dehors des produits agroalimentaires, on trouve également du gluten dans certains baumes pour les lèvres, certains compléments alimentaires, certains dentifrices ou encore dans des pâtes à modeler pour enfant (par exemple, Play-Doh*).

1.7.2 Utilisations dans l'industrie pharmaceutique

L'**amidon de blé** fait partie de la liste des excipients à **effet notoire**.

Malgré cela, il est retrouvé dans la composition de médicaments couramment prescrits comme par exemple :

- Doliprane® 500 mg comprimé (antalgique et antipyrétique),
- Dolirhume® comprimé, Dolirhumepro® comprimé,
- Spasfon® 80 mg comprimé (antispasmodique),
- Vogalène® 15mg gélule (antiémétique),
- Tanganil® 500mg cp (antivertigineux),
- Imovane® 3,75 et 7,5mg comprimé (hypnotique),
- Furandantine® 50 mg gélule (antibiotique),
- Pyostacine® 250 et 500 mg comprimé (antibiotique),
- Flagyl® 250 et 500mg comprimé (antibiotique et antiparasitaire)
- Previscan® 20mg comprimé (anticoagulant oraux AVK), etc...

Voici, la liste des 117 médicaments contenant comme excipient, « l'amidon de blé », obtenue via la base de données Thériaque, consultée en septembre 2018 :

- ABUFENE 400MG CPR
- ACEBUTOLOL ZEN 200MG CPR
- ACEBUTOLOL ZEN 400MG CPR
- ADIAZINE 500MG CPR
- ALLOPURINOL ARW 100MG CPR
- ALLOPURINOL ARW 200MG CPR
- ALLOPURINOL ARW 300MG CPR
- ALLOPURINOL EG 100MG CPR
- ALLOPURINOL EG 200MG CPR
- ALLOPURINOL EG 300MG CPR
- ALLOPURINOL SDZ 100MG CPR
- ALLOPURINOL SDZ 200MG CPR
- ALLOPURINOL SDZ 300MG CPR
- ARTANE 2MG CPR
- ARTANE 5MG CPR
- ASPIRINE RCA 500MG CPR
- AZITHROMYCINE RBX 250MG CPR
- **B O P CPR**
- BECILAN 250MG CPR
- BELUSTINE 40MG GELULE
- BEVITINE 250MG CPR
- **BIPROFENID LP 100MG CPR**
- CANTABILINE 400MG CPR
- **CERIS 20MG CPR**
- CLARITHROMYCINE SDZ 25MG/ML BUV 100ML
- CLARITHROMYCINE SDZ 50MG/ML BUV 60ML
- **CYNOMEL 0,025MG CPR**
- DANTRIUM 100MG GELULE
- DANTRIUM 25MG GELULE
- DESINTEX 250MG/50MG CPR
- DEXAMBUTOL 500MG CPR
- DI HYDAN 100MG CPR
- **DIAMOX 250MG CPR**
- DICYNONE 500MG CPR
- DIPHANTOINE 100MG CPR
- DISULONE 100MG/200MG CPR
- **DOLIPRANE 500MG CPR**
- **DOLIRHUME 500MG/30MG CPR**

- **DOLIRHUMEPRO CPR**
- ENTECET CPR
- ENZYMICINE BATON DENTAIRE
- **ESIDREX 25MG CPR**
- **EXACYL 500MG CPR**
- **FLAGYL 250MG CPR**
- **FLAGYL 500MG CPR**
- **FURADANTINE 50MG GELULE**
- GARDENAL 100MG CPR
- GARDENAL 10MG CPR
- GARDENAL 50MG CPR
- GELUTROPHYL 200MG GELULE
- **HEPT A MYL 187,8MG CPR** (arrêt de commercialisation)
- HEPTAMINOL RCA 187,8MG CPR
- HEXASTAT 100MG GELULE
- **IMOVANE 3,75MG CPR**
- **IMOVANE 7,5MG CPR**
- KETOPROFENE ZEN LP 100MG CPR
- LARGACTIL 100MG CPR
- LARGACTIL 25MG CPR
- LEGALON 70MG CPR
- LIORESAL 10MG CPR
- MALOCIDE 50MG CPR
- **MEGAMAG 45MG GELULE**
- METHOTREXATE BLN 2,5MG CPR
- **NEO CODION CPR**
- NEULEPTIL 25MG CPR
- NIVAQUINE 100MG CPR
- NORDAZ 15MG CPR
- NORDAZ 7,5MG CPR
- NOTEZINE 100MG CPR
- NOZINAN 100MG CPR
- NOZINAN 25MG CPR
- PARACETAMOL SDZ 1G CPR
- PARACETAMOL SDZ 500MG CPR
- PARACETAMOL ZEN 500MG CPR
- PARACETAMOL ZYD 500MG CPR
- PHENERGAN 25MG CPR
- PHENOBARBITAL RCA 100MG CPR
- PIPORTIL 10MG CPR
- PIPRAM FORT 400MG CPR

- **PREVISCAN 20MG CPR**
 - PRISTAM 500MG CPR
 - **PROFEMIGR 150MG CPR**
 - **PYOSTACINE 250MG CPR**
 - **PYOSTACINE 500MG CPR**
 - QUININE CHL LFR 224,75MG CPR
 - QUININE CHL LFR 449,5MG CPR
 - RASILEZ HCTZ 150MG/12,5MG CPR
 - RASILEZ HCTZ 300MG/12,5MG CPR
 - RASILEZ HCTZ 300MG/25MG CPR
- } arrêt de commercialisation
- RHUMAGRIP CPR
 - RITALINE 10MG CPR
 - **RUBOZINC 15MG GELULE**
 - SECTRAL 200MG CPR
 - SECTRAL 400MG CPR
 - **SPASFON CPR**
 - SPOTOF 500MG CPR Gé
 - SULFARLEM 12,5MG CPR
 - **SULFARLEM S 25MG CPR**
 - **TANGANIL 500MG CPR**
 - TANGANILPRO 500MG CPR
 - TERALITHE 250MG CPR
 - **TERCIAN 100MG CPR**
 - **TERCIAN 25MG CPR**
 - TERGYNAN CPR VAGINAL
 - **THERALENE 5MG CPR**
 - TIANEPTINE MYP 12,5MG CPR
 - TOPREC 25MG CPR
 - TRECTOR 250MG CPR
 - TRIHEXY RCA 2MG CPR
 - TRIHEXY RCA 5MG CPR
 - TRIMEBUTINE MYC 100MG CPR
 - TRIMEBUTINE MYL 100MG CPR
 - VIBTIL 250MG CPR
 - VITAMINE B1 RCA 250MG CPR
 - VITAMINE B6 RCA 250MG CPR
 - **VOGALENE 15MG GELULE**
 - ZOPICLONE ZEN 7,5MG CPR

RCA = richard, MYC= mylan conseil, MYP= mylan pharma, ZEN= zentiva, ZYD= zyodus, SDZ= sandoz, ARW= arrow, RBX= ranbaxy

1.8 Les produits sans gluten

L'industrie du « sans gluten » est en constante augmentation.

En 2009, le règlement européen n° 41/2009 a défini les normes d'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux intolérants au gluten en distinguant 2 catégories selon leur composition en gluten ¹⁹ :

- La mention « **sans gluten** » indique que le produit fini contient moins de 20 mg/kg de gluten.
- La mention « **très faible teneur en gluten** », qui figure généralement sur des produits fabriqués avec des dérivés de céréales, indique que le produit fini contient une teneur maximale en gluten entre 21 et 100 mg/kg. Ce qui reste, néanmoins, trop élevé pour autoriser leur consommation en cas de maladie cœliaque.

Les produits sans gluten sont reconnaissables et certifiés par un logo qui représente un épi de blé rayé dans un cercle rouge.



Figure 5 -Logo officiel certifiant les produits sans gluten ²⁰

Ce symbole, qu'arborescent de plus en plus de produits alimentaires, dans les rayons des supermarchés, comme dans ceux des pharmacies, assure à son acheteur qu'il n'y trouvera pas de gluten.

Il représente, ainsi, une aide certaine au casse-tête quotidien des personnes chez qui une maladie cœliaque a été diagnostiquée, et qui ont pour seul traitement l'éviction totale et définitive de cette protéine de leur alimentation.

Les personnes intolérantes au gluten ont à disposition une gamme de produits, de plus en plus variée, qui leur permet un gain de temps et facilite leur quotidien.

Il semblerait, également, selon plusieurs témoignages, que la qualité organoleptique des produits sans gluten se soit nettement améliorée durant ces dernières années.

Au niveau de la composition nutritionnelle, les produits sans gluten du commerce sont souvent moins riches en fibres et en protéines, ainsi que plus caloriques, en raison du remplacement du gluten par des produits plus hyperglycémiant. Ces produits contiennent, également, souvent une teneur en sel plus élevée.

Par exemple, nous allons comparer la composition d'un pain sans gluten à celle d'un pain avec gluten.

On retrouve dans un pain sans gluten industriel (Pain aux gaines sans gluten Mon Fournil*) du dextrose (qui est un sucre) et 3 additifs (gomme caroube (E410), hydroxypropyl méthyl cellulose (E464), gomme xanthane (E415)) indispensables pour apporter de la souplesse à la mie (normalement attribuée à la présence de gluten). Ce pain est alors 40% plus calorique que son homologue classique (375kcal/100g contre 265 kcal), du fait de sa teneur en glucides : 77g/100g contre 44g pour du pain classique. Enfin, il contient peu de protéines (5,6g/100g), peu de fibres et plus de sel comme exhausteur de goût.

De plus, le prix de ces produits reste très élevé (2 à 3 fois plus élevé que les produits avec gluten). C'est pourquoi, il serait souhaitable que les industries agroalimentaires réagissent face à cette problématique afin de contribuer à un marché plus équitable pour les malades cœliaques.

Cependant, cette hausse des prix nous est expliquée par Brigitte Jolivet, présidente de l'AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten) : « il est normal que ces produits soient plus chers, les industriels doivent ouvrir des lignes de production spéciales afin d'éviter les contaminations. La recherche et les analyses de contrôle sont chères. Or, les quantités restent modestes, impliquant un coût de production plus élevé ».

De plus, il faut également prendre en compte le coût des matières premières de substitution, telles que la farine de quinoa ou de riz, qui est légèrement plus importante. Par exemple, la tonne de riz est environ 2,5 fois plus chère que celle du blé.

L'alternative consistant à cuisiner avec des produits naturellement exempts de gluten (comme le sarrasin, quinoa, farine de châtaigne...) permet de limiter les coûts mais nécessite des connaissances et souvent plus de temps de préparation.

1.9 Prise en charge des produits sans gluten par la Sécurité Sociale

Depuis mars 2005, il est possible pour tout assuré social ou ayant-droit de solliciter, en raison de son état de santé, le remboursement par l'Assurance Maladie des frais engagés pour l'achat d'aliments diététiques sans gluten.

Seuls les produits inscrits sur la "Liste des Produits et Prestations Remboursables" sont pris en charge (code LPP spécifié sur l'emballage). Les modalités d'étiquetage de ces produits sont alors définies par :

- Un code barre qui identifie le produit,
- Un libellé qui désigne le produit et son grammage,
- Un tableau qui répertorie le remboursement par tranche de poids des familles de produits sans gluten.

A noter que, depuis le 2 mai 2011, le taux de remboursement de la Sécurité Sociale concernant les dispositifs médicaux (code LPP) a baissé de 65% à 60%. La part complémentaire peut être alors remboursée par une mutuelle complémentaire.

1.9.1 Produits diététiques remboursés

Il s'agit des produits inscrits sur la "Liste des Produits et Prestations Remboursables".

Ce sont des produits en Mix, c'est-à-dire qu'un ingrédient doit être mélangé à d'autres pour composer un produit diététique et apporter un plus par rapport au produit naturel. Une matière première naturellement sans gluten ne peut pas être remboursée.

Le fabricant doit obtenir un numéro d'agrément pour son produit.

Le produit doit être vigneté avec un code barre et appartenir à la codification au titre de :
« Produits pour nutrition et matériel d'administration ».

Il existe 4 catégories de produits diététiques remboursables avec chacune une base de remboursement qui leur est propre:

- Farines
- Pains
- Pâtes
- Biscuits ²¹.

Les modes de distribution peuvent être:

- Par correspondance,
- En magasin de diététique,
- En pharmacie,
- En grande surface,
- Par Internet.

1.9.2 Modalités

Afin de bénéficier d'une prise en charge par la Sécurité Sociale, plusieurs conditions doivent être réunies.

Le diagnostic de la maladie cœliaque doit être confirmé avec une **biopsie intestinale**.

Le médecin traitant du patient cœliaque doit, ensuite, faire une demande de prise en charge pour le remboursement de produits sans gluten. Il remplit, alors, un protocole de soin CERFA N°11626 *04 pour une prise en charge en « affection longue durée (ALD) non exonérante » en cochant la case 3, au titre de l'article L324-1 du code de la Sécurité Sociale. Ce document est envoyé au médecin conseil du centre de Sécurité Sociale dont dépend le patient.

Si le protocole est accepté par le médecin conseil, les caisses d'assurance maladie délivrent un accord de prise en charge à l'assuré, et adresse au patient un imprimé CERFA N° 10465*01 « Aliments sans gluten ». Certaines caisses n'en possédant pas, si tel est le cas, le patient devra coller ses vignettes au dos des factures ou sur des feuilles vierges.

Le patient veillera à bien compléter l'encadré "identification", en haut de ce formulaire. Il devra y inscrire précisément :

- son numéro de sécurité sociale (ou celui de l'assuré, s'il s'agit d'un ayant-droit),

- son nom et prénom (ou celui de l'assuré, s'il s'agit d'un ayant-droit),
- son adresse complète (ou celle de l'assuré, s'il s'agit d'un ayant-droit),
- le nom et prénom du malade,
- la date de naissance du malade,
- le mois et l'année correspondant à la période de remboursement.

Le patient attestera le montant payé et signera sa demande.

Le patient devra, aussi, joindre impérativement les justificatifs de paiement correspondants (factures, tickets de caisse) ainsi que les vignettes ou étiquettes détachables présentes sur les produits comportant les codes LPP.

Le patient cochera, sur les factures ou tickets de caisse, les références et montants des articles concernés.

Un exemplaire CERFA N°11626*04 « protocole de soin » et CERFA N° 10465*01 « aliments sans gluten » sont retrouvés en Annexe 1 et 2.

Le malade cœliaque doit avancer le montant des produits et se faire rembourser après l'achat. L'envoi de la demande de remboursement doit être fait tous les mois.

Par ailleurs, certaines caisses demandent, en plus, une attestation sur l'honneur justifiant l'achat de ces produits sans gluten.

1.9.3 Prise en charge

La maladie cœliaque ne fait pas partie des maladies ouvrant droit à une prise en charge à 100% au titre de l'ALD 30 (Liste).

Toutefois, certains médecins conseils de caisse de Sécurité Sociale acceptent la prise en charge de la maladie cœliaque au titre de l'ALD hors liste (Code 71-4 du Code de la Sécurité Sociale), donnant lieu à une prise en charge à 100%.

Si la demande de prise en charge à 100% (Code 71-4 du Code de la Sécurité Sociale) est refusée, la prise en charge à 60% (Article L.324-1 Code de la Sécurité Sociale) doit être automatiquement acceptée.

La durée de validation de la prise en charge varie selon les caisses. La plupart du temps, l'accord de prise en charge est valable un an; le médecin traitant pouvant, alors, en demander le renouvellement.

1.9.4 Bases de remboursement

- Pour les adultes et les enfants de plus de 10 ans: 45,73 € par mois sur le total des « Tarifs LPPR ». Quelque soit le prix d'achat d'un produit, le remboursement ne dépassera le montant indiqué dans les « Tarifs LPPR» correspondant à ce produit.

- Pour les enfants de moins de 10 ans: 33,54 € par mois sur le total des « Tarifs LPPR ».

2 LES PATHOLOGIES LIÉES AU GLUTEN

2.1 L'hypersensibilité au gluten

2.1.1 Définition

L'hypersensibilité au gluten est autrement appelée l'allergie au blé.

De par sa structure et sa composition, le gluten peut être reconnu par le système immunitaire comme un allergène et entraîner une réaction d'hypersensibilité immédiate s'accompagnant de manifestations allergiques.

Les symptômes observés restent similaires à ceux provoqués par d'autres allergies alimentaires, en cas d'ingestion ou d'inhalation de l'allergène.

Les réactions allergiques sont des réactions indésirables, inadaptées de l'organisme, liées à une réaction excessive du système immunitaire face à la présence d'un allergène particulier.

Lors de la première exposition à l'allergène, l'individu peut se sensibiliser en fabriquant des anticorps, les immunoglobulines E (IgE), spécifiques de l'allergène (par exemple, spécifiques du gluten).

Lors de contacts ultérieurs, les anticorps spécifiques se fixent sur les antigènes présents dans la farine et vont déclencher en cascade la libération de médiateurs de l'inflammation, comme l'histamine. Cela provoque une réaction inflammatoire ainsi que des symptômes allergiques, qui apparaissent le plus souvent en quelques minutes (moins de 2 heures) après l'ingestion ou la respiration d'un produit contenant du gluten. Ces caractéristiques propres à la réaction immédiate rendent le diagnostic de l'allergie au gluten plutôt aisé.

La farine est la première cause d'asthme professionnel en France. Il s'agit d'une allergie respiratoire. Cette atteinte est plus connue sous le nom d'« asthme du boulanger ». Les principaux allergènes impliqués sont : les farines de blé, de seigle, d'orge, les additifs améliorants de la farine et les contaminants de la farine (acariens de stockage, moisissures, mites de farine).

Quant à l'allergie digestive au blé, elle se manifeste le plus souvent chez les nourrissons. Dans ce cas, elle disparaît habituellement en cinq ans. Par contre, lorsqu'elle apparaît chez l'adulte,

elle est généralement chronique. Néanmoins, ce type d'allergie reste relativement peu fréquent.

Le diagnostic de cette affection est établi via la réalisation par l'allergologue de différents tests cutanés (tests d'intradermoréaction) et/ou sanguins (dosage du taux d'anticorps IgE, marqueur spécifique de la réaction allergique). Dans certains cas, un test de provocation sera effectué sous surveillance médicale.

A noter que l'hypersensibilité au blé n'entraîne pas d'atrophie villositaire intestinale.

2.1.2 Symptômes

Chez une personne victime d'une réaction allergique, les symptômes suivants peuvent survenir seuls ou le plus souvent associés :

- Ecoulement nasal, éternuements
- Bouffée de chaleur, urticaire ou éruption cutanée, rougeur et démangeaisons de la peau, eczéma
- Problèmes digestifs : crampes, diarrhées ou vomissements...
- Conjonctivite, gonflement des yeux, du visage, des lèvres, de la gorge et de la langue
- Asthme, difficultés à respirer, à parler ou à avaler
- Anxiété, détresse, malaise, pâleur, oppression et faiblesse
- Et dans la forme la plus grave : chute de la tension artérielle, accélération du rythme cardiaque.

L'allergie au blé ne provoque généralement pas de réaction anaphylactique.

2.1.3 Traitement

Actuellement, il n'existe pas de traitement pour les allergies alimentaires ou respiratoires. La seule façon de gérer le risque consiste à éviter complètement l'allergène en cause, et donc, d'éliminer le blé de l'alimentation ainsi que de l'environnement.

En cas de crise d'allergie, le traitement repose sur la prescription d'antihistaminique.

En présence d'anaphylaxie, le traitement d'urgence consiste en une injection d'épinéphrine (i.e. adrénaline), disponible en auto-injecteur. L'épinéphrine doit être injectée aussitôt que les

symptômes de réaction allergique grave se manifestent. L'injection doit être suivie d'autres traitements et d'une période d'observation en salle d'urgence à l'hôpital.

2.2 La maladie cœliaque

2.2.1 Définition

Plusieurs autres dénominations sont utilisées pour définir la maladie cœliaque comme la cœliaquie, l'intolérance au gluten, la sprue non tropicale ou l'entéropathie de sensibilité au gluten.

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune qui survient chez des sujets génétiquement prédisposés lors de l'ingestion de gluten. Il s'agit d'une maladie de l'intestin grêle, au cours de laquelle a lieu une réaction immunitaire anormale. Les anticorps du patient atteint se retournent contre son propre organisme et attaquent la paroi de l'intestin grêle.

La maladie cœliaque est une intolérance permanente à certaines fractions protéiques du gluten.

Elle est déclenchée par la consommation du gluten contenu dans le blé, le seigle et l'orge principalement.

Le gluten entraîne, alors, une inflammation intestinale chronique et une mauvaise absorption de nutriments essentiels à l'organisme (fer, calcium, vitamine A, D, E et acide folique, ...).

Dans cette pathologie, on peut observer une destruction des cellules épithéliales (entérocytes) ainsi que des villosités de l'intestin grêle.

2.2.2 Prévalence

La fréquence de la maladie cœliaque a longtemps été sous-estimée en raison des formes silencieuses, pauci-symptomatiques (avec uniquement des manifestations extra-digestives) ou latentes, actuellement observées. En effet, les symptômes digestifs classiques ne sont retrouvés seulement que dans 20% des cas diagnostiqués.

Ainsi, la prévalence initiale de 1 individu sur 4000 a récemment été revue à la hausse pour atteindre un taux entre 1 individu sur 100 et 1 individu sur 300 en Europe ²² et aux États-Unis²³, faisant de la maladie cœliaque la plus fréquente des maladies inflammatoires intestinales.

Les personnes possédant des facteurs de prédisposition à la maladie cœliaque peuvent en exprimer les symptômes à tout âge. Mais, on note deux pics de fréquence avec une révélation soit chez le nourrisson (dans les mois suivant l'introduction du gluten dans l'alimentation), soit à l'âge adulte (le plus souvent entre 20 et 40 ans).

La maladie cœliaque affecte essentiellement les individus de type caucasien. Elle est, par exemple, très rare chez les Africains, les Chinois et les Japonais, qui ont tendance à consommer d'autres céréales que le blé.

Cette maladie est deux à trois fois plus fréquente chez la femme. ²⁴

Une étude épidémiologique a mis en évidence une incidence accrue de cette maladie ces 20 dernières années, tout comme d'autres maladies auto-immunes, comme le diabète de type I ²⁵. Pour le moment, il n'y a pas d'explication claire à cette augmentation de prévalence.

Des facteurs environnementaux pourraient être en cause.

Parmi les hypothèses envisagées, l'apparition de nouvelles variétés de céréales plus riches en gluten qui sensibiliseraient davantage l'intestin, ainsi que les interactions avec les pesticides sont évoquées.

Egalement, les progrès médicaux dans le diagnostic de cette maladie, notamment des formes atypiques, pourraient expliquer une partie de l'augmentation de la prévalence observée sur ces dernières années.

Néanmoins, les cas actuellement recensés ne représenteraient que la partie émergée de l'iceberg. Ceci est dû à la diversité des symptômes observés au cours de cette pathologie. En effet, il y a beaucoup plus de cas non diagnostiqués qui se situent dans la partie immergée de l'iceberg.

La partie émergée correspond, donc, aux formes symptomatiques ou classiques (anticorps positifs et présence de lésions histologiques).

La partie immergée comprend :

- les cœliaques asymptomatiques ou silencieux (mais présentant des anticorps spécifiques et des lésions histologiques)

- les cœliaques latents (présentant des anticorps spécifiques mais pas de lésion histologique)

- les sujets sains (ne présentant pas d'anticorps spécifiques ni de lésions histologiques)

A nouveau, nous insisterons sur le fait que, dans cette pathologie, les personnes atteintes sont toutes **prédisposées génétiquement** ²⁶.

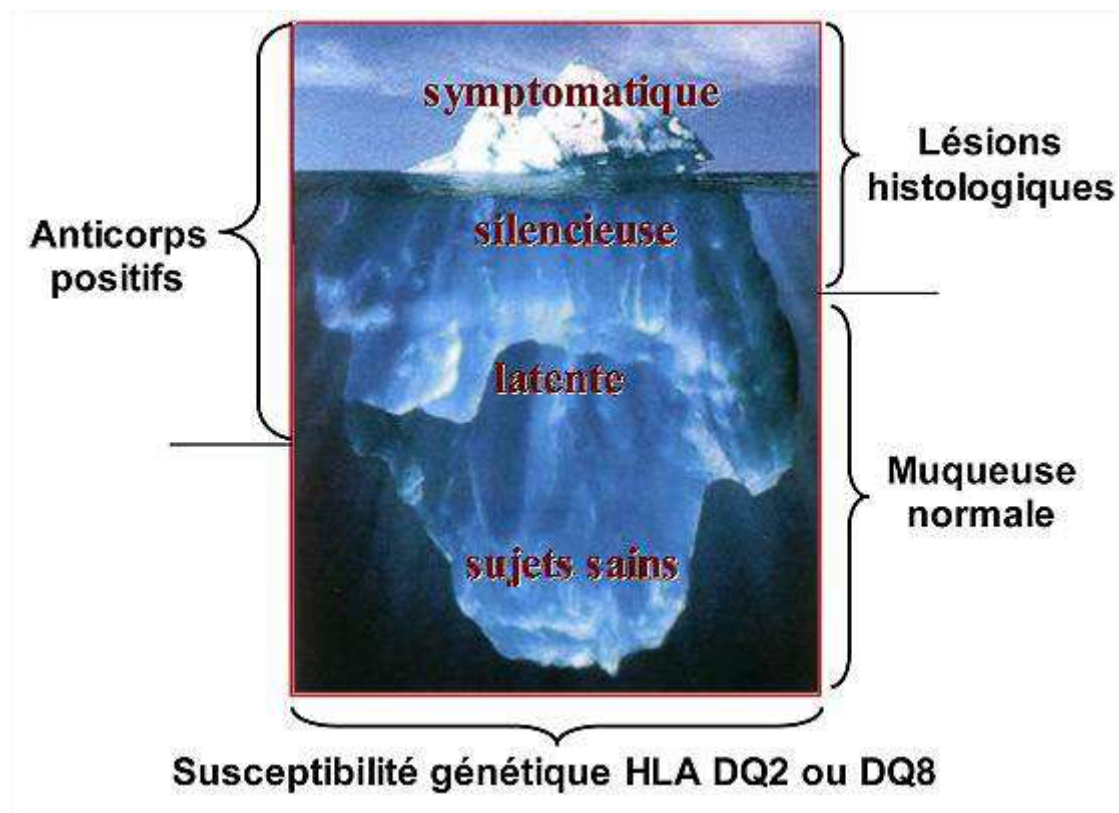


Figure 6 - Modèle de l'iceberg représentant les formes cliniques de l'intolérance au gluten ²⁷

2.2.3 Génétique

La maladie cœliaque est associée à la présence des gènes codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, HLA-DQ2 et HLA-DQ8, le HLA-DQ2 étant le plus fréquent (95% des patients cœliaques en sont porteurs).

Le système HLA (Human Leukocyte Antigen) est un système complexe, fait de molécules situées à la surface de toutes les cellules du corps et qui diffèrent d'une personne à l'autre. Chaque individu a donc un système HLA qui lui est propre, ce qui lui permet de reconnaître ce qui lui est étranger.

Toutefois, d'autres gènes non liés à l'HLA ainsi que des facteurs environnementaux sont également certainement en cause puisqu'on considère que sur les 20 à 30 % de la population porteuse de l'HLA-DQ2, seulement 1% deviendra cœliaque.

De plus, il y a une composante héréditaire dans cette pathologie. En effet, un enfant dont l'un des parents serait cœliaque voit son propre risque de développer la maladie cœliaque augmenter de 10%.

2.2.4 Pathogénèse

Durant les étapes de digestion, le gluten est fragmenté par les protéases intestinales en peptides de taille variable qui peuvent avoir un potentiel immunogène. Parmi ceux-ci, des peptides de gliadine de grande taille, possédant une grande résistance à la digestion intraluminaire grâce à la présence de résidus « proline », vont avoir la capacité de passer à travers l'épithélium digestif et de stimuler le système immunitaire sous-jacent.

Ces peptides vont être absorbés par endocytose ou transports paracellulaires.

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes immunologiques de la maladie cœliaque, les premières étapes permettant à la gliadine de traverser la barrière intestinale sont encore mal connues.

Après avoir traversé les cellules épithéliales, les antigènes se retrouvent au niveau de la lamina propria, couche de tissu conjonctif située juste sous l'épithélium de la paroi intestinale.

La gliadine est alors prise en charge par des cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, monocytes et macrophages) porteuses des molécules HLA-DQ2/DQ8.

L'affinité de la gliadine pour les récepteurs des cellules présentatrices d'antigène est fortement augmentée par des modifications biochimiques apportées par une enzyme, la transglutaminase tissulaire de type 2 (tTG2).

Une surexpression duodénale et une activité accrue de cette enzyme ont été mises en évidence chez les patients souffrant de la maladie cœliaque.

Chez ces individus génétiquement prédisposés (HLA-DQ2/DQ8), la tTG2 déamide les résidus glutamines neutres de la gliadine en acides glutamiques chargés négativement²⁸. L'introduction de ces charges négatives favorise la liaison de la gliadine ainsi déaminée aux molécules HLA-DQ2/8 (étape 1).

La gliadine modifiée et liée aux récepteurs des cellules présentatrices d'antigène est, ainsi, présentée aux lymphocytes T CD4+ spécifiques de ces séquences antigéniques du gluten (étape 2).

Ces lymphocytes T CD4+ vont en réponse sécréter différents médiateurs pro-inflammatoires : l'interféron γ (IFN γ), l'interleukine 21 (IL-21) et le Tumor Necrosis Factor α (TNF α)..., à l'origine d'une cascade de différentes cytokines.

Les cytokines Th2 recrutent et stimulent la production de lymphocytes B, générant une réponse humorale. Ces derniers vont sécréter des anticorps spécifiques : les anti-gliadines, les anti-endomysium et les anti-transglutaminase (étape 3).

Les cytokines Th1 stimulent la destruction de tissus extracellulaires et donc la destruction de la muqueuse intestinale.

L'IFN γ et l'IL-21 induisent une production massive d'IL-15 par les entérocytes et les cellules mononuclées du chorion.

L'IL-15 est une cytokine pro-inflammatoire responsable d'une altération sévère de l'homéostasie des lymphocytes intraépithéliaux, ce qui est à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale par destruction des entérocytes (étape 4).

Pour ce faire, elle agit via plusieurs mécanismes.

Dans un premier temps, l'augmentation de la concentration en IL-15 active la multiplication des lymphocytes intraépithéliaux et l'activation de leurs fonctions effectrices notamment via la sécrétion d'IFN- γ et de TNF- α (inducteur d'apoptose) et de leur cytotoxicité granzyme-perforine dépendante.

Par ailleurs, l'IL-15 favorise l'expression de récepteurs généralement exprimés par les lymphocytes Natural Killer (NK) sur les lymphocytes intraépithéliaux.

Au cours de la maladie cœliaque, une expression anormale des ligands des récepteurs NK sur les entérocytes est observée. L'expression de certains, comme par exemple les ligands MICA, pourrait également être favorisée par l'IL-15. Les lymphocytes intraépithéliaux activés par l'IL-15 peuvent, donc, à travers ces récepteurs NK, lyser les cellules épithéliales exprimant leurs ligands.

L'activation de ces récepteurs NK peut conduire à une attaque « auto-immune like » de l'épithélium par les lymphocytes intraépithéliaux²⁹.

L'aboutissement de cette cascade est la destruction progressive des cellules épithéliales, conduisant à une perte de la perméabilité intestinale, permettant le passage de nutriments non digérés au travers de la muqueuse intestinale, causant alors de nouvelles stimulations antigéniques. In fine, l'ensemble de ces phénomènes conduit à l'atrophie des villosités intestinales et la persistance d'un état inflammatoire de l'intestin grêle (étape 5).

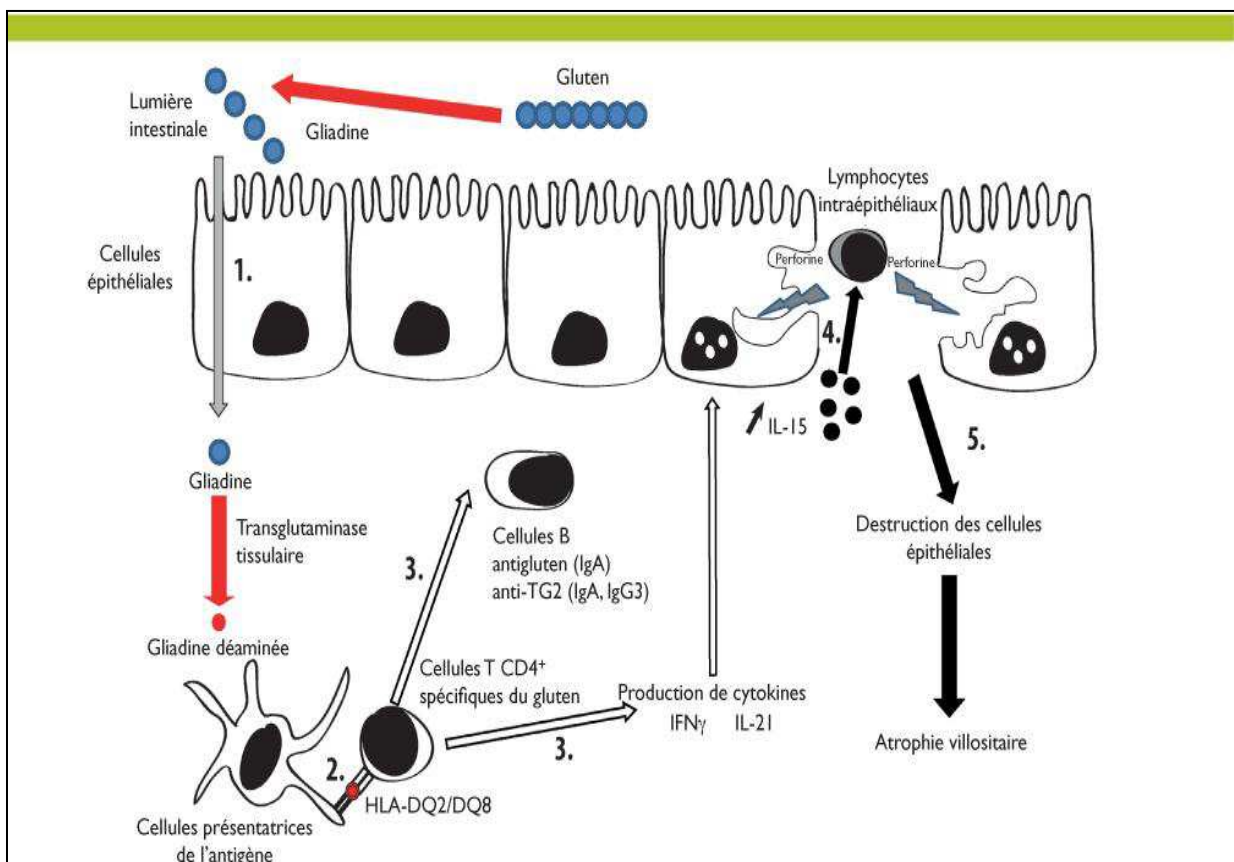


Figure 7-Mécanismes physiopathologiques observés au cours la maladie cœliaque³⁰

2.2.5 Symptômes

Les signes cliniques, observés au cours de la maladie cœliaque, sont de deux types :

-des **signes digestifs**, tels que des diarrhées et/ou constipations, des douleurs abdominales avec plus ou moins de ballonnements (sensation de tension dans l'abdomen), un amaigrissement...

-des **signes extradigestifs**, comme par exemple des perturbations métaboliques dues à la malabsorption, l'organisme d'une personne atteinte de maladie cœliaque n'ayant pas la capacité d'absorber les nutriments provenant de l'alimentation (anémie ferriprive, hypovitaminose K entraînant des troubles de la coagulation...), un retard de croissance chez l'enfant, une acné, des douleurs articulaires, une ostéoporose, une asthénie...

Il en résulte la différenciation des formes cliniques en fonction des symptômes, précédemment citées, et de leurs intensités :

- la forme symptomatique ou classique
- la forme asymptomatique ou silencieuse
- la forme pauci-symptomatique ou atypique
- la forme latente

Nous allons, à présent, détailler ces différentes formes.

2.2.5.1 La forme symptomatique ou classique

La forme symptomatique ou classique se diagnostique normalement chez l'enfant, entre 6 et 24 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation, mais elle peut également survenir à tout âge.

Cette forme est présente chez seulement 20% des patients.

Chez le nourrisson, les premiers symptômes de l'intolérance à la gliadine surviennent quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. Cette introduction

déclenche une diarrhée qui devient chronique (durée supérieure à 15 jours), avec des selles abondantes. Le nourrisson manque d'appétit et change de comportement, devenant moins actif. L'examen clinique montre un météorisme abdominal (augmentation du volume abdominal, due à une accumulation de gaz intestinaux) et des signes de dénutrition avec une fonte des masses musculaires et du tissu adipeux. Son poids peut stagner puis diminuer, et sa croissance en taille est parfois perturbée.

Chez l'enfant, on retrouve les mêmes symptômes ; par exemple une diarrhée chronique ou intermittente, des nausées et vomissements, et/ou un manque d'appétit. Parfois, l'enfant souffre aussi de douleurs abdominales récidivantes ou d'un météorisme. Un retard de croissance peut également être observé ainsi qu'une hypoplasie de l'émail dentaire.

Chez l'adulte, on note également des signes digestifs : le plus souvent des diarrhées chroniques, mais parfois, à l'inverse, des signes de constipation peuvent être présents. Dans certains cas, la personne atteinte souffre de nausées, de douleurs abdominales ou de ballonnements, associés à des flatulences (émission de gaz intestinaux). La personne peut aussi observer une prise de poids médiocre voire une perte de poids et un appétit diminué. On retrouve également un syndrome de malabsorption ainsi qu'une irritabilité mentale et une fatigue chronique.

Il s'agit de la forme la plus connue et la plus facilement diagnostiquée.

Lors des examens, on retrouvera une sérologie positive et des lésions histologiques.

2.2.5.2 La forme asymptomatique ou silencieuse

Dans cette forme, la maladie est découverte fortuitement chez un patient asymptomatique, chez qui on trouve pourtant une sérologie positive ainsi que des lésions histologiques.

2.2.5.3 La forme pauci-symptomatiques ou atypique

Elle est présente chez plus de 80% des patients.

Les patients se plaignent de douleurs, mais bien souvent ils ne ressentent aucun symptôme digestif.

Cette forme est la plus difficile à diagnostiquer étant donné la pluralité des symptômes associés.

Les symptômes les plus souvent observés sont un retard de croissance, un retard pubertaire, une perte de poids, une ostéopénie-ostéoporose (due à la difficulté d'absorption du calcium), une acné, un eczéma, un urticaire, une carence martiale (i.e. carence en fer), des carences en vitamines (notamment B9) et en minéraux, des carences nutritionnelles, des arthrites, des douleurs articulaires, des douleurs musculaires chroniques, une dermatite herpétiforme, des atteintes neurologiques (trouble de la pensée, de la concentration, autisme, schizophrénie, épilepsie) et des neuropathies périphériques (atteinte des nerfs des membres), des troubles de la reproduction (baisse de la fertilité, fausse couche à répétition, infertilité, déficit pondéral de l'enfant à la naissance, aménorrhée), une fatigue chronique et une irritabilité, des aphtes récidivants.

Voici, ci-dessous, un tableau récapitulatif reprenant les symptômes extra-digestifs de la maladie cœliaque. A noter que certains de ces signes ne sont que très rarement rapportés.

<u>Symptômes</u>	Signes cliniques
<u>Dermatologiques</u>	-acné, urticaire, eczéma -disparition des plis cutanés, pétéchies, ecchymoses -oedèmes périphériques -dermatite herpétiforme, hyperkératose folliculaire, dermatite atopique
<u>Endocrinologiques et nutritionnels</u>	-aménorrhée, impuissance, infertilité, retard pubertaire -hyperparathyroïdisme secondaire -déficit en vitamines A, B, D, E, K -déficit en calcium, protéines, magnésium, albumine, fer
<u>Hématologiques</u>	-anémie -troubles de la coagulation, hémorragie, hématurie -hyposplénisme avec thrombocytose, corps de Howell-Jolly

<u>Hépatiques</u>	-perturbation des transaminases -fibrose hépatique, cirrhose
<u>Musculaires</u>	atrophie, tétanie, faiblesse
<u>Neuropsychiatriques</u>	-neuromyopathie périphérique, ataxie, maladie démyélinisante centrale, épilepsie -troubles de la thymie, dépression, céphalées -troubles visuels
<u>Pulmonaires</u>	Hémosidérose pulmonaire idiopathique
<u>Pédiatriques</u>	Troubles de la croissance staturo-pondéral
<u>Rénaux</u>	Glomérulopathie à IgA
<u>Rhumatologiques</u>	Ostéoarthropathie, ostéopénie, ostéoporose, ostéomalacie
<u>Autres</u>	-états fébriles, asthénie -hippocratisme digital -aphtes buccaux, glossite, chéilite -défaut d'émail dentaire

Tableau III - Manifestations extra-digestives pouvant être retrouvées dans la maladie cœliaque

2.2.5.4 La forme latente

La forme latente se définit par un patient porteur d'une sérologie positive mais chez qui l'histologie digestive est normale.

Les symptômes digestifs sont souvent plus frustrés.

2.2.6 Maladies associées

2.2.6.1 Maladies auto-immunes et syndromes intercurrents

On retrouve une incidence accrue de maladie cœliaque chez des patients souffrant d'autres pathologies auto-immunes ou syndromes. La maladie cœliaque est, ainsi, associée à des maladies comme le diabète de type I (8%), la thyroïdite auto-immune, la polyarthrite

rhumatoïde, le psoriasis, le syndrome de Down (=trisomie 21) (5-12%), le syndrome de Turner (4-8%), le syndrome de Williams (8%), le déficit en IgA (1,7-7,7%).²⁴

Dans toutes ces situations, il est, donc, légitime de réaliser un dépistage de la maladie cœliaque par sérologie, lors de symptômes observés compatibles avec la maladie cœliaque.

Une étude génétique menée en 2008 a mis en évidence 7 régions chromosomiques communes au déterminisme génétique de la maladie cœliaque et du diabète de type I³¹. Cette découverte conforte le lien épidémiologique évident entre ces 2 maladies.

2.2.6.2 Dermatite herpétiforme

Faisons, à présent, le point sur une maladie fréquemment associée à la maladie cœliaque. Il s'agit de la dermatite herpétiforme.



Figure 8 – Lésions caractéristiques de la dermatite herpétiforme³²

La dermatite herpétiforme, autrement appelée la maladie de Duhring-Brocq, est une dermatose bulleuse auto-immune, rare, quasi constamment associée à une entéropathie au gluten.

Dans cette pathologie, il y a une prédisposition génétique entraînant une réponse anormale aux antigènes du gluten, via des anticorps IgA antitransglutaminase épidermique.

Les enfants, les jeunes adultes et les patients masculins sont les plus fréquemment touchés.

Cette affection se caractérise typiquement par une éruption de papules érythémateuses, de papules œdémateuses et de micro-vésicules groupées très prurigineuses qui apparaissent symétriquement sur les membres (genoux et coudes), les fesses et le dos.

La prévalence est estimée à environ 1 à 4 cas/10 000.

Cette maladie est l'expression cutanée d'une entéropathie au gluten s'apparentant à la maladie cœliaque.³³

En plus des prédispositions génétiques qui restent la principale cause de cette infection, d'autres facteurs environnementaux encore mal connus sont susceptibles de déclencher la phase active de la dermatite herpétiforme. Ces facteurs pourraient être d'origine infectieuse, virale et bactérienne.

Une biopsie cutanée confirme le diagnostic en identifiant des micro-abcès de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques et des dépôts granuleux d'IgA à la jonction dermo-épidermique par immunofluorescence directe.

Par ailleurs, outre le bilan de malabsorption et la recherche d'anticorps circulants antiendomysium et antitransglutaminase, une endoscopie digestive haute avec réalisation de biopsies duodénales pour rechercher une maladie cœliaque associée doit être réalisée.

Classiquement, la dermatite herpétiforme est associée aux formes asymptomatiques de la maladie cœliaque.

Par conséquent, en présence de cette entité dermatologique, il faudra donc systématiquement rechercher la maladie cœliaque, qui est présente dans plus de 85% des cas. A l'inverse, seulement 20% des patients atteints de la maladie cœliaque souffriront de la dermatite herpétiforme.

La dermatite herpétiforme n'est pas considérée comme une complication de la maladie cœliaque mais seulement comme une expression cutanée de celle-ci.

Le traitement repose sur la dapson (antibiotique), rapidement efficace, et sur le régime sans gluten si l'atrophie villositaire est confirmée par la biopsie digestive ³⁴.

2.2.6.3 Complications

Les principales complications redoutées dans les cas de maladie cœliaque non pris en charge sont la stérilité (risque concernant 12% des patients), l'ostéoporose, une croissance ralentie chez l'enfant, la jéjunolite ulcéreuse, la sprue collagène et les cancers (les cancers du tube digestif comme le lymphome intestinal ou l'adénocarcinome de l'intestin grêle et les cancers des voies aérodigestives supérieures et du foie).

2.2.7 Diagnostic de la maladie cœliaque

Afin d'éviter les faux négatifs, il est très important que ces examens soient réalisés avant toute initiation d'un régime sans gluten.

Actuellement, la **première étape** du diagnostic consiste à rechercher la présence des marqueurs sérologiques produits au cours de la maladie cœliaque, par le biais d'une prise de sang.

En cas de résultat positif, la **seconde étape** du diagnostic repose sur la réalisation d'une biopsie intestinale.

Un diagnostic d'intestin irritable ou d'intolérance alimentaire ne doit pas être posé avant d'avoir exclu la présence d'une maladie cœliaque.

2.2.7.1 Tests sérologiques

En cas de signes cliniques faisant suspecter une maladie cœliaque, un test sérologique de recherche des anticorps produits au cours de la maladie est réalisé, avant que le patient n'ait débuté le régime sans gluten.

Plusieurs tests sérologiques existent.

On peut rechercher :

- des anticorps antiréticuline de classe IgA,
- des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG,
- des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA et IgG,
- des anticorps anti-endomysium de classe IgA et IgG,
- des anticorps anti-peptides de la gliadine désaminée IgA et IgG.

Nous noterons qu'il est indispensable d'associer en parallèle un dosage du taux d'Immunoglobuline A (IgA) totale car le déficit en IgA(=déficit immunitaire primitif (DIP)) n'est pas rare. Il est caractérisé par l'absence partielle ou totale d'IgA sériques chez un patient de plus de 4 ans, alors que les autres isotypes d'immunoglobuline sont normaux.

Chez l'enfant, la concentration sérique des IgA est très faible à la naissance (0,07 à 0,4 g/L, chez les enfants de moins de 1 mois) et augmente durant l'enfance (0,19 à 2,2 g/L, chez les enfants de 1 à 3 ans) pour atteindre les valeurs de l'adulte vers 15 ans (0,7 à 4 g/L). Il ne faut donc pas conclure trop vite à un déficit en IgA chez l'enfant de moins de 4 ans.

L'incidence mondiale de la DIP varie en fonction de l'origine ethnique, allant de 1/142 dans la péninsule arabe à 1/18 500 au Japon. Dans 85 à 90% des cas, les patients sont asymptomatiques. Certains peuvent, cependant, présenter des troubles infectieux et gastro-intestinaux récurrents, des allergies et des maladies auto-immunes.³⁵

Il semblerait que 2% des patients cœliaques soient porteurs d'un déficit en IgA, rendant leur sérologie d'anticorps IgA faussement normale.

En cas de déficit en IgA, il est alors recommandé de rechercher les Immunoglobuline G (IgG).

Voyons à présent, en détail, les différents anticorps retrouvés dans la maladie cœliaque.

2.2.7.1.1 Les anticorps anti-réticuline de classe IgA

La recherche des anticorps anti-réticuline est un outil moins efficace que la recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-transglutaminase pour poser le diagnostic de

la maladie cœliaque. En effet, la sensibilité de la présence d'anticorps anti-réticuline est inférieure à celle des anticorps anti-endomysium et anticorps anti-transglutaminase.

Le service attendu est considéré insuffisant par la HAS (Haute Autorité de Santé), car :

- la performance diagnostique est mauvaise ;
- il existe des alternatives plus efficaces.

Cette recherche n'est donc plus réalisée dans la pratique courante.

2.2.7.1.2 Les anticorps anti-gliadine de type IgA et IgG

Ces anticorps ont été les premiers mis en évidence dans la maladie cœliaque et largement utilisés pour son diagnostic.

Néanmoins, en raison d'un manque de sensibilité et de spécificité, leur recherche n'est plus recommandée ni remboursée par l'Assurance Maladie.

De plus, la recherche de ces anticorps peut être faussement positive dans toute sorte de circonstances (gastro-entérite, gastrite, allergie aux protéines de lait de vache...).

2.2.7.1.3 Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA et IgG

- les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA :

L'identification de la transglutaminase tissulaire a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie cœliaque. La transglutaminase tissulaire est l'antigène cible principal reconnu par le système immunitaire.

Pour rappel, la transglutaminase tissulaire est une enzyme intracellulaire ubiquitaire, qui peut désamider des résidus glutamine de la gliadine en acide glutamique. La gliadine, riche en glutamine, est un substrat privilégié de la transglutaminase tissulaire. Les complexes protéiques ainsi créés constituent de nouveaux antigènes. Ils provoquent d'une part la formation des anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase IgA et, d'autre part, l'activation

de lymphocytes T spécifiques de la gliadine ; ceci aboutissant finalement à une réaction inflammatoire entraînant la destruction des villosités de la muqueuse intestinale.

Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA, détectés facilement par une technique immuno-enzymatique ELISA, ont une excellente sensibilité et spécificité. Effectué initialement avec des protéines de porc, ce test est encore plus sensible et spécifique depuis l'utilisation des protéines humaines recombinantes.

Les recommandations actuelles de la HAS préconisent en 1^{ère} intention le dosage des IgA anti-transglutaminase tissulaire, chez les adultes et les enfants, en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré. La recherche des IgA anti-endomysium est préconisée en 2^{ème} intention.

La recherche des anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA est également utilisée dans le suivi de l'observance du régime sans gluten. Une nouvelle recherche est indiquée après 6 mois, puis 12 mois de régime sans gluten, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'anticorps anti-transglutaminase IgA au moment du diagnostic, après un examen clinique, et après avoir vérifié l'observance du régime sans gluten par un interrogatoire.

La négativation du test encourage le patient dans son régime.

Le service attendu est considéré suffisant car :

- ce test participe au diagnostic de la maladie cœliaque comme test de 1^{ère} intention ;
- après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des anticorps antitransglutaminase IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle;
- il permet d'encourager le patient dans l'observance du régime sans gluten.

- les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgG :

Chez les patients déficitaires en IgA, la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque, et suivre l'observance du régime sans gluten.

2.2.7.1.4 Les anticorps anti-endomysium IgA et IgG

- les anticorps anti-endomysium IgA :

Ce test a une excellente sensibilité et spécificité mais nécessite des techniques d'immunofluorescences indirectes plus coûteuses. C'est un acte efficace pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque et permettre le suivi du régime sans gluten.

Ce test n'est actuellement plus remboursé par la Sécurité Sociale chez l'adulte et coûte environ 42€.

Cet acte est indiqué en 2ème intention, après un premier test négatif pour la recherche des anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA, chez les **enfants de moins de 15 ans** suspectés de maladie cœliaque, ayant une alimentation habituelle intégrant du gluten, et ne présentant pas de déficit en IgA. Il n'y a pas de prise en charge chez l'adulte.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des anticorps anti-endomysium IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle.

Ce test permet également le suivi de l'observance du régime sans gluten.

Cet acte est à répéter après 6 mois, puis 12 mois de régime sans gluten, chez les enfants qui étaient positifs pour la recherche d'anticorps anti-endomysium IgA au moment du diagnostic, après un examen clinique, et après avoir vérifié l'observance du régime sans gluten par un interrogatoire.

La réalisation de ce test après 6 et 12 mois de régime sans gluten permet d'encourager le patient dans son régime.

- Les anticorps anti-endomysium IgG :

La recherche des anticorps anti-endomysium IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque, et pour suivre l'observance du régime sans gluten chez les patients déficients en IgA.

2.2.7.1.5 Dosage d'anti-peptides de la gliadine désaminée IgA et IgG

Pour rappel, la gliadine déaminée est issue de l'action enzymatique de la transglutaminase tissulaire (tTG) sur la gliadine native, ce qui lui confère une meilleure fixation aux récepteurs HLA-DQ2/ DQ8 et facilite l'activation des lymphocytes T.

Le dosage des anticorps dirigés contre ces peptides modifiés possède une sensibilité et une spécificité relativement comparables à ceux des IgA anti-transglutaminase tissulaire. Ce test pourrait, ainsi, être une piste pour le diagnostic de certains cas compliqués comme chez l'enfant de moins de 2 ans.³⁶

Voici, un tableau récapitulatif des sensibilités et des spécificités des différents tests qui viennent d'être évoqués.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	
Ac anti-réticuline IgA	40 à 60	95 à 100	Performances insuffisantes : A oublier !
Ac anti-gliadine IgA	68 à 91	42 à 80	
Ac anti-gliadine IgG	65 à 100	50 à 90	
Ac anti-endomysium IgA	85 à 100	95 à 100	Marqueurs de référence Recommandés
Ac anti-transglutaminase tissulaire IgA	95 à 100	90 à 100	
Ac anti-transglutaminase tissulaire IgG	75 à 95	94 à 100	
Ac anti-peptides modifiés de gliadine IgA	90	95,2	« Nouveaux marqueurs » à l'étude
Ac anti-peptides modifiés de gliadine IgG	92 à 98,5	84,4 à 100	

Tableau IV - Performances diagnostiques des différents auto-anticorps retrouvés dans la maladie cœliaque³⁷

2.2.7.1.6 Dernières recommandations de la HAS

Les avis de la HAS débouchent sur une évolution de l'utilisation des tests biologiques dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten.

Jusqu'à présent, était pratiquée la recherche des anticorps anti-réticuline, anti-gliadine et anti-endomysium.

Dorénavant, la HAS préconise de continuer à rechercher les anticorps anti-endomysium mais de rechercher un nouveau type d'anticorps, les anti-transglutaminases tissulaires.

La recherche des anticorps anti-réticuline et anti-gliadine, dont les performances sont inférieures, n'a plus sa place dans le diagnostic de la maladie cœliaque.³⁸

Si le résultat de la sérologie est positif, elle permet de confirmer la suspicion clinique et de motiver la réalisation d'une biopsie de l'intestin grêle.

L'observance du traitement est évaluée par la recherche des anticorps ayant servi au diagnostic. En effet, la disparition de ces anticorps est liée à une bonne observance du traitement et permet d'encourager le patient à poursuivre son régime sans gluten.

En conclusion, actuellement, la HAS recommande pour le diagnostic de la maladie cœliaque :

- la recherche des anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA ou IgG chez l'adulte et l'enfant,**
- associés éventuellement, chez l'enfant de moins de 15 ans, à celle des anticorps anti-endomysium IgA ou IgG.**

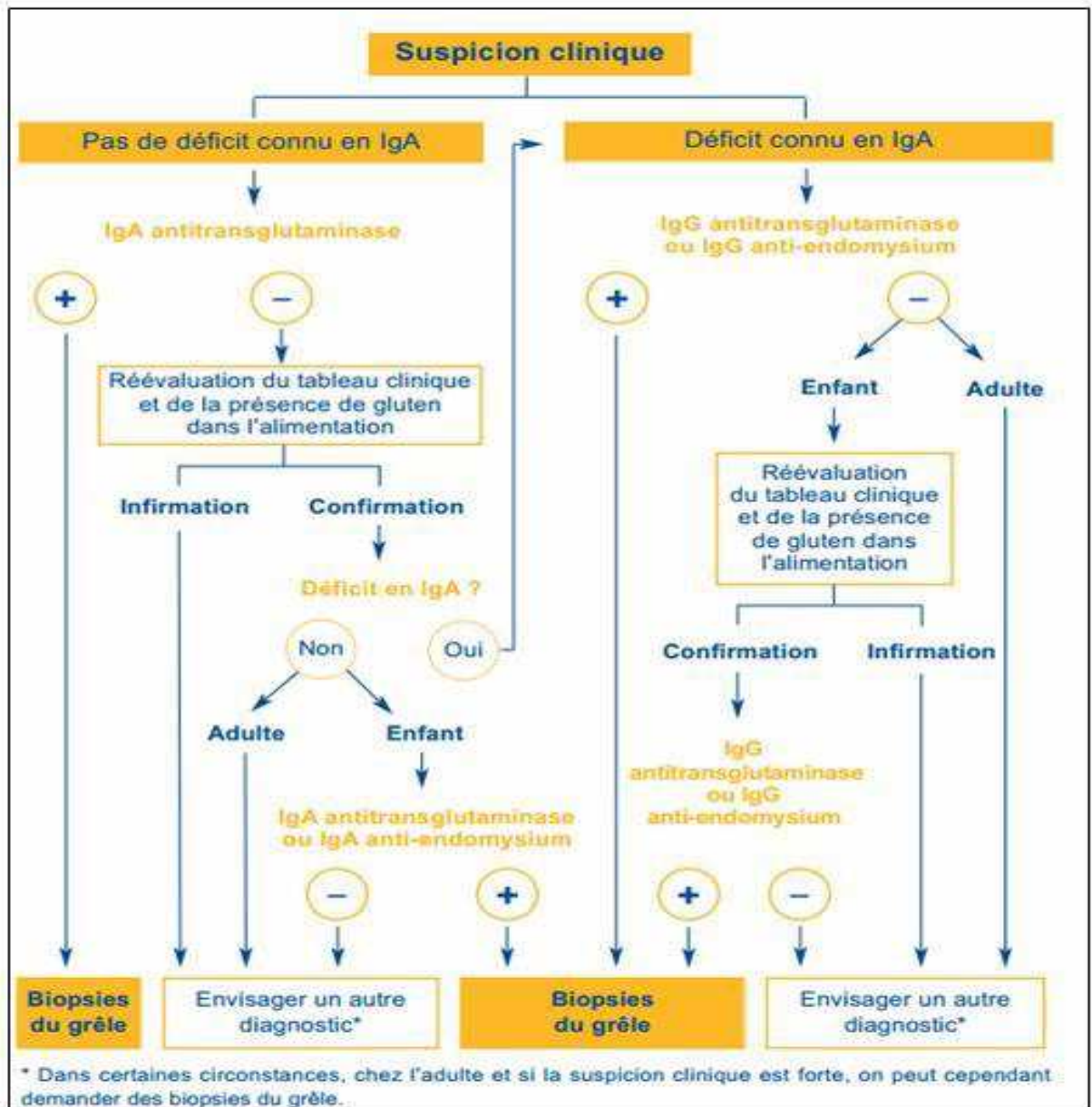


Figure 9 - Arbre décisionnel de la recherche des anticorps lors du diagnostic d'une maladie cœliaque selon la HAS³⁹

Remboursement :

La HAS propose à l'Assurance Maladie d'admettre au remboursement les tests de dépistage des anticorps anti-transglutaminase tissulaire, et de continuer de rembourser celui des anticorps anti-endomysium uniquement pour les enfants de moins de 15 ans.

Les tests de dépistage des anticorps anti-réticuline et anti-gliadine ne sont plus remboursés.

2.2.7.1.7 Autotest de dépistage de la maladie cœliaque

Comme nous l'avons vu précédemment, des études sur la prévalence internationale suggèrent que la maladie cœliaque affecte 0,3% à 1% de la population.

Cependant, malgré sa prévalence élevée, un grand nombre de patients n'est pas diagnostiqué.

Afin de pallier cela, des méthodes d'auto-dépistage rapide sous forme de tests sanguins sur prélèvement capillaire ont été développées :

- Biocard Celiac Test® :



Figure 12 - Le Biocard Celiac Test® ⁴⁰

Le Biocard Celiac test® est le seul disponible actuellement sur le marché français.

Ce test est un autotest à faire chez soi, rapide, simple et fiable qui permet de dépister une intolérance au gluten à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt.

Il s'agit d'un test sérologique qui fonctionne selon le principe de l'immuno-chromatographie.

Il est utilisable chez l'enfant comme chez l'adulte.

Il est très facile d'utilisation. Ce test détecte de façon spécifique les IgA anti-transglutaminase tissulaire.

Le résultat, obtenu en 5 à 10 minutes, est simple à lire.

En cas de résultat positif, le diagnostic final devra, toutefois, être confirmé par un médecin.

Le Biocard Celiac Test® s'adresse, donc, aux patients suspects d'être atteints de la maladie cœliaque mais aussi aux patients déjà diagnostiqués et traités depuis plus de 6 mois.

L'autotest permet à ces personnes de s'assurer que les anticorps IgA anti-transglutaminase ont disparu de leur organisme et donc que leur régime sans gluten est bien conduit.

Chaque utilisateur trouvera à l'intérieur de la boîte :

- un mode d'emploi illustré pour aider le patient à la réalisation
- un nécessaire de prélèvement pour obtenir la goutte de sang
- un test permettant de détecter les anticorps IgA anti-transglutaminase.

Il est possible de se le procurer en pharmacie sans ordonnance. Son prix varie de 20 à 50€ et ne fait pas l'objet d'un remboursement par la Sécurité Sociale.

La notice d'utilisation du Biocard Celiac Test® donnée par le laboratoire fabricant Ani Biotech Oy est retrouvée en annexe 3.

- Sintomax® :



Figure 13 - Le test Sintomax® ⁴¹

Il s'agit d'un autre test capillaire d'intolérance au gluten.

Sintomax® Blood Drop est un test rapide, simple d'utilisation, qui détecte les anticorps IgA et IgG dirigés contre une combinaison unique de peptides de gliadine déaminés, ainsi que la présence des IgA totaux.

Pour rappel, les peptides de gliadine déaminés constituent la famille la plus récente de marqueurs utilisés pour le diagnostic de la maladie cœliaque ⁴².

Simtomax® Blood Drop a été conçu spécifiquement comme un outil de diagnostic et de dépistage. Le test fonctionne avec une très petite quantité de sang capillaire, de sérum ou de plasma.

Les résultats sont lisibles en seulement 10 minutes avec une performance comparable aux tests de référence sérologiques de laboratoire.

En effet, dans différentes études, il est démontré que ce test permet d'identifier les patients atteints de maladie cœliaque avec des niveaux de sensibilité et de spécificité similaires à ceux de l'analyse sérologique standard des anticorps anti-transglutaminase.

Les résultats à ce jour sont encourageants et de nouvelles études sont nécessaires ^{43 44}.

Ce test n'a pas encore obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments) et n'est donc pas commercialisé en France. Pour l'instant, seuls l'Australie, la Nouvelle-Zélande, la Suisse et l'Italie ont donné leur accord pour la commercialisation de ce test sur leur territoire.

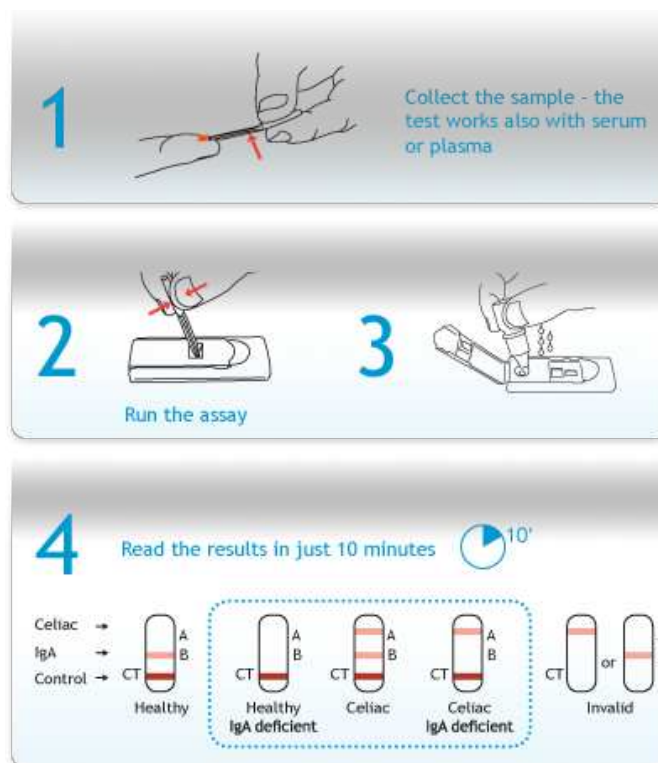


Figure 14 - Mode d'emploi de Simtomax® ⁴⁵

2.2.7.2 Biopsie intestinale

Lorsque les tests sérologiques sont positifs, des biopsies de l'intestin grêle sont indiquées. Elles seules permettent de confirmer le diagnostic et l'indication du régime sans gluten.

Lorsque les tests sérologiques sont négatifs, après une évaluation complète, il est en général inutile de recourir à des biopsies de l'intestin grêle.

Normalement, la muqueuse de l'intestin grêle est tapissée de petites saillies en forme de doigts, appelées villosités.

Les cellules formant la couche externe de ces villosités ont une membrane apicale formant des terminaisons filiformes ressemblant à des poils et dénommées microvillosités qui attrapent et absorbent les nutriments provenant de l'alimentation.

La réponse à l'ingestion d'aliments renfermant du gluten engendre la destruction des cellules épithéliales ainsi qu'un processus qui cause l'aplatissement et la disparition des villosités.

La déformation des villosités et l'absence de leurs bordures filiformes correspondent aux lésions caractéristiques de la maladie cœliaque, dans laquelle est observée une altération de la structure de la muqueuse intestinale.

Voici, les images histologiques d'une muqueuse duodénale saine et celle pouvant être observée au cours d'une maladie cœliaque par l'anatomo-pathologiste lors de la lecture des lames histologiques faites à partir des biopsies digestives.

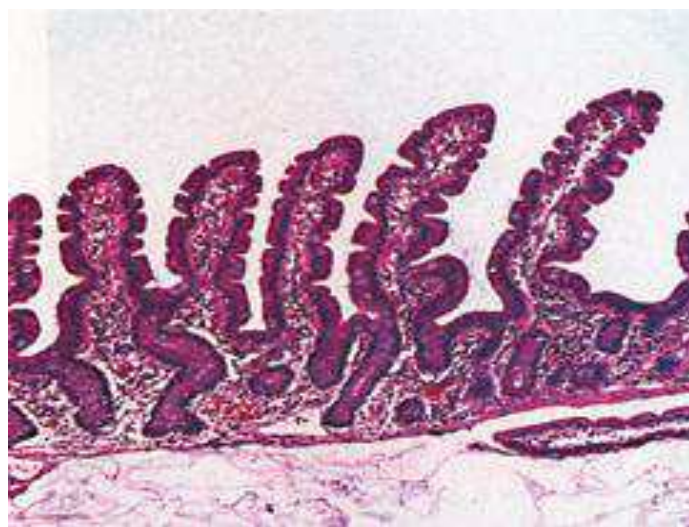


Figure 10 – Image correspondant à une biopsie duodénale normale avec villosités intestinales intactes⁴⁶



Figure 11 – Image d’une biopsie duodénale anormale avec une atrophie villositaire, associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux⁴⁷

2.2.7.2.1 Méthode

La biopsie intestinale est effectuée au cours d’une fibroscopie oeso-gastro-duodénale au niveau du duodénum puisque la maladie peut se répartir inégalement sur la muqueuse.

L’examen consiste à faire passer par la bouche un endoscope souple, composé de fibres optiques, muni d’une caméra avec éclairage, puis à pratiquer des prélèvements (en général 4 à 6) de la muqueuse de l’intestin à l’aide d’une petite pince métallique.

Des prélèvements au niveau du bulbe duodéal sont également nécessaires, les lésions n’étant parfois présentes qu’à cet endroit.

2.2.7.2.2 Classification de Marsh

Les caractéristiques histologiques observées peuvent être classées en fonction de leur sévérité.

La classification de Marsh tient compte de l’infiltration lymphocytaire intraépithéliale (définie par la présence de plus de 30 lymphocytes pour 100 entérocytes), de l’index mitotique des lymphocytes intraépithéliaux (supérieur à 0,2%) et des modifications structurales (élongation des cryptes, atrophie villositaires).

Elle distingue plusieurs grades :

Marsh 0 : Muqueuse et cellules épithéliales de l'intestin grêle intactes

Marsh I : Infiltration lymphocytaire intraépithéliale

Marsh II : Infiltration lymphocytaire intraépithéliale et hyperplasie des cryptes

Marsh III : Marsh II associé à un degré variable d'atrophie villositaire

-Marsh IIIa : Atrophie villositaire partielle

-Marsh IIIb : Atrophie villositaire sub-totale

-Marsh IIIc : Atrophie villositaire totale ⁴⁸

Le diagnostic histologique peut être compromis en cas de régime sans gluten débuté de façon intempestive, estompant les lésions caractéristiques.

Il faut donc insister auprès des médecins traitants sur la nécessité d'adresser aux spécialistes les patients suspects de maladie cœliaque avant toute modification de l'alimentation.

Actuellement, la biopsie intestinale reste l'examen clé, indispensable, permettant de poser le diagnostic de certitude de la maladie cœliaque et permettant d'initier le régime sans gluten.

2.2.7.3 Test génétique du DQ2/DQ8

Il existe aussi un test génétique de dépistage des allèles DQ2 /DQ8.

Ces 2 allèles sont présents chez plus de 90% des individus atteints de la maladie cœliaque.

Dans la population globale, les allèles DQ2 et DQ8 sont présents chez plus de 50% des individus tous confondus. Or, la prévalence de la maladie cœliaque est seulement de 0,3 à 1%. Ces chiffres démontrent que les allèles HLA-DQ2/8 sont nécessaires, mais pas suffisants au développement de la pathologie.

Un test positif ne permet donc pas un diagnostic de certitude. Cependant, si un patient n'a ni l'allèle DQ2 ni l'allèle DQ8, les probabilités de développer une maladie cœliaque sont quasi nulles.

La recherche des allèles DQ2 et DQ8 est plus coûteuse que les sérologies. C'est pour cette raison qu'on la réserve aux jeunes enfants, même si elle pourrait également être utilisée chez des individus ayant commencé un régime sans gluten avant l'établissement du diagnostic et qui refuseraient, pour des raisons symptomatiques, de réintroduire du gluten dans leur alimentation.

Toutefois, ce test ne peut servir qu'à exclure la maladie cœliaque.

2.2.7.4 Nouvelle stratégie de dépistage rapide de la maladie cœliaque

Une étude a démontré qu'il est possible d'effectuer un dépistage rapide de la maladie cœliaque avec la salive des patients atteints, les anticorps anti-transglutaminase IgA étant détectables dans la salive par une méthode de radio-immunoprécipitation en phase fluide.

Des tests salivaires, permettant un dépistage rapide non invasif de la maladie, pourraient présenter une bonne performance et une grande utilité dans la population pédiatrique ⁴⁹.

2.2.7.5 Difficultés rencontrées dans le diagnostic de la maladie cœliaque

Malgré ces différentes méthodes de diagnostic, la maladie cœliaque reste encore difficile à diagnostiquer, souvent du fait de l'omission de son investigation, et ce, pour plusieurs raisons :

- Elle est souvent confondue avec d'autres pathologies comme le syndrome de l'intestin irritable, du fait de la similitude de la symptomatologie. Dans ce dernier, on retrouve comme symptômes également des douleurs intestinales, des crampes abdominales, des ballonnements et des flatulences, des constipations ou des diarrhées, des borborygmes, survenant généralement après les repas.
- La maladie cœliaque peut être symptomatique ou asymptomatique.

- La maladie cœliaque peut présenter des périodes de latence.

- Plusieurs fausses idées reçues circulent, pouvant induire en erreur le corps médical, comme par exemple :

- « *La maladie cœliaque est rare.* »
- « *La maladie cœliaque n'affecte que les Caucasiens.* »
- « *La maladie cœliaque existe surtout en Europe et aux Etats-Unis.* »
- « *La maladie cœliaque existe seulement chez les enfants.* »
- « *La maladie cœliaque existe seulement chez les patients avec une diarrhée chronique.* »
- « *La maladie cœliaque peut être guérie après une période de traitement.* »

2.2.8 Traitement

2.2.8.1 Le régime sans gluten

Le seul traitement de la maladie cœliaque consiste en un **régime sans gluten strict à vie**.

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement médicamenteux.

Le régime sans gluten représente un traitement efficace, sans effet secondaire, mais très contraignant.

Celui-ci nécessite d'exclure de l'alimentation tous les aliments naturels ou industriels, contenant des produits dérivés du blé, du seigle et de l'orge.

Ce qui paraît simple en théorie, s'avère être un régime très difficile à suivre.

En effet, l'omniprésence dans l'alimentation courante des céréales, principalement du blé, explique la difficulté que représente l'élimination du gluten dans l'assiette du consommateur. De plus, le gluten est souvent ajouté dans beaucoup de produits par les industriels comme un additif pour son rôle de liant, ce qui augmente les risques d'exposition.

L'alimentation normale apporte 10 à 20g de gluten par jour ⁵⁰. Dans le cas du patient cœliaque, l'objectif est de se rapprocher de 0. Sachant que 50 mg de gluten peuvent entraîner des lésions légères mais significatives de la muqueuse, la rigueur est de mise.

Le gluten ne provoque pas toujours de réaction violente immédiate, et c'est une des raisons pour laquelle le patient ne prend pas toujours conscience de l'importance du régime sans gluten.

Une étude, faite en 2003, avait montré que seulement 50% des patients cœliaques adultes adhéraient au régime sans gluten strict ⁵¹.

De plus, le régime peut parfois retentir sur la qualité de vie du patient, peut être une source de frustration voire entraîner de la dépression, et est encore souvent vécu comme « désocialisant », notamment chez les adolescents.

En effet, le respect de ce régime pose surtout un problème au moment des repas en collectivité : crèches, cantines, restaurants...

Aussi, les consultations en diététique sont indispensables à la bonne mise en place d'un régime sans gluten. Elles permettent d'aborder en détail la liste des aliments autorisés ou non et d'apprendre à décrypter les étiquetages des produits.

En effet, la présence fréquente de gluten dans les denrées alimentaires impose au patient un contrôle régulier et vigilant des étiquettes de composition apposées.

Les consultations en diététique doivent permettre aussi d'éduquer le patient sur les bonnes précautions à prendre lors des repas pris à l'extérieur (cantines, restaurants...), d'informer sur les produits diététiques de régime, d'aborder la législation relative aux médicaments (obligation de noter la mention amidon de blé depuis 2010), de mettre en garde contre les erreurs fréquentes et enfin de donner des idées de recettes utilisant les céréales autorisées. Par exemple, le riz et le maïs étant autorisés, la farine de blé peut être remplacée dans de nombreuses circonstances par la maïzena ou la farine de riz.

Depuis plusieurs années, les progrès en matière de réglementation d'étiquetage mais aussi de conception des produits sans gluten ont considérablement amélioré la vie des patients atteints de maladie cœliaque.

Des farines « sans gluten » ainsi que d'autres produits « sans gluten » (pâtes, biscuits, biscottes...) sont disponibles sur le marché et même, à présent, en grande surface.

Les farines pouvant être utilisées lors d'un régime sans gluten sont par exemple :

- la farine de pomme de terre,
- la farine de riz,
- la farine de soja,
- la farine de maïs,
- la farine de châtaigne,
- la farine de sarrasin,
- la farine de pois chiche,
- la farine de quinoa,
- la farine de millet.

Chaque année, le marché du « sans gluten » est en constante augmentation offrant aux patients un choix de produits de plus en plus varié.

Ces produits sont reconnaissables à leur logo de couleur rouge représentant un épi de blé barré dans un cercle.

Le régime sans gluten est généralement suffisant pour traiter les patients atteints de maladie cœliaque. Cependant, en cas de diarrhée trop sévère, le médecin peut préconiser, en plus, une exclusion du lactose pendant quelques semaines.

Aussi, l'Association Française des Intolérants au Gluten (AFDIAG) ⁵² fournit des informations très utiles pour les malades cœliaques ainsi que leur famille.

Elle met notamment à disposition des patients un tableau récapitulant les produits généraux autorisés et interdits lors d'un régime sans gluten. Ce tableau est retrouvé en annexe 4.

Pour information, nous retrouverons en annexe 5 la liste des additifs autorisés et interdits lors d'un régime sans gluten.

La prescription d'un régime sans gluten n'est réellement justifiée que lors de maladie cœliaque confirmée.

2.2.8.2 Indication du régime sans gluten selon les différentes formes cliniques de la maladie cœliaque

L'indication du régime sans gluten est indiscutable dans la maladie cœliaque symptomatique typique et atypique.

En cas de maladie silencieuse (absence de symptôme mais présence d'anticorps et d'atrophies villositaires), découverte fortuitement ou dans le cadre d'enquêtes familiales ou de recherches de maladies intercurrentes lors du diagnostic d'une maladie auto-immune partageant le même terrain génétique que la maladie cœliaque, il convient de rechercher tout signe clinique, même minime (douleurs abdominales, asthénie, perte d'appétit, épisodes de diarrhée, ralentissement de la croissance...), tout signe biologique (anémie, carence en fer, en folates ou en vitamine D), ainsi que tout signe osseux (baisse de la minéralisation osseuse mesurée par absorption biphotonique).

En effet, la présence de tels signes signifierait que la maladie n'est pas complètement silencieuse et justifierait la mise sous régime du patient.

En l'absence de ces anomalies, l'indication du régime peut se discuter car les effets bénéfiques sur les pathologies associées ou préventifs sur l'apparition d'une maladie active, d'une maladie auto-immune ou de cancers restent incertains⁵³. La décision de ne pas instituer de régime, notamment en raison des contraintes de ce dernier, peut être envisagée, mais nécessite, alors, une surveillance clinique et biologique régulière.

En cas de forme latente (absence de symptôme et d'atrophie villositaire mais présence d'anticorps), il est proposé une simple surveillance clinique et biologique.

2.2.8.3 Effets du régime sans gluten

Avec un régime bien conduit, les anticorps disparaissent en un an environ, et doivent rester négatifs.

L'effet du régime sans gluten est le plus souvent spectaculaire, en particulier chez les petits enfants. En quelques jours, les troubles du comportement disparaissent et l'appétit revient, puis les selles se normalisent progressivement, la courbe pondérale se redresse et l'état trophique s'améliore dans les semaines qui suivent, alors que le rattrapage statural est généralement retardé de 2 à 3 mois.

Le régime supprime les symptômes et les complications à long terme de la maladie (carence, trouble de la fertilité, ostéoporose, cancer), mais ne la guérit pas. L'intolérance au gluten, en grande partie génétiquement déterminée, persiste probablement toute la vie du patient.

Dans de rares cas, la reprise d'un régime normal à l'adolescence ne donne lieu à aucune rechute. Mais, celle-ci peut, quand même, survenir de façon retardée, notamment après le passage à l'âge adulte. Ainsi, il n'est pas rare que certains pédiatres proposent une réintroduction du gluten à l'adolescence, tout en restant vigilant. S'il n'y a pas de rechute clinique immédiate, le sujet peut débiter sa vie d'adulte avec un régime normal. Son futur gastroentérologue devra, néanmoins, en être informé.

Dans les autres cas, la reprise d'une alimentation contenant du gluten est suivie de rechutes biologiques et/ou histologiques, d'où le maintien à vie du régime sans gluten.

2.2.8.4 Réglementations d'étiquetage des denrées alimentaires

Sur le plan de l'étiquetage, il existe depuis 2007 une liste d'allergènes à déclaration obligatoire dont fait partie le gluten.

L'origine botanique des céréales contenant du gluten doit être désormais indiquée.

Le problème de la contamination des produits lors d'utilisation de matières premières impures ou lors de leur fabrication n'est pas pour autant pris en compte pour l'instant.

Pour se protéger, les industriels usent souvent du principe de précaution, et annotent des phrases du type « peut contenir des traces de... », privant ainsi le patient d'une information précise, et l'obligeant dans le doute, à supprimer le produit en question.

L'inscription « amidon » ou « amidon modifié » dans la liste des ingrédients indique un amidon sans gluten (maïs, riz, fécule de pommes de terre,...).

Si l'amidon est associé à du gluten, l'inscription doit être suivie de la précision de l'origine botanique. Par exemple : « amidon de blé » ou « amidon modifié de blé ».

Il est donc important pour les sujets malades de toujours bien lire les étiquettes des produits emballés ⁵⁴.

2.2.8.5 Objet connecté et gluten



55

Figure 15- Objet connecté Nima

Une société américaine basée à San Francisco (start-up 6SensorLabs) a mis au point un testeur de gluten portatif qui permet aux consommateurs d'être informés sur la présence de l'allergène dans un aliment, en moins de 2 minutes.

Le mécanisme d'action de cet objet connecté repose sur la lecture du contenu protéique d'un échantillon d'aliment grâce à un test à base d'anticorps. L'appareil est ainsi capable de détecter si un plat contient des traces de gluten.

Son but est d'être une garantie supplémentaire pour rassurer les patients cœliaques sur l'absence de gluten dans leur alimentation.

Baptisé Nima, l'appareil est une petite pyramide. L'extrait du plat doit être placé dans une petite fiole qui sera ensuite insérée dans la pyramide.



Figure 16- Fonctionnement de Nima

Un petit smiley vert apparaît si aucune présence de gluten n'a été détectée, tandis qu'un visage bleu et triste s'affiche lors de la présence de gluten.

Conformément à la législation, si un aliment contient moins de 20 mg par kg de gluten, Nima considère qu'il est sans gluten.

Chaque fiole coûte 3.99\$ et la pyramide Nima est déjà vendue pour 249\$.

2.2.9 À quel âge faut-il introduire le gluten ?

Pendant longtemps, il a été établi que, chez les enfants à risque de maladie cœliaque, la probabilité d'expression de la maladie était multipliée par 22, si l'introduction du gluten avait lieu avant l'âge de 3 mois, et par 4, si elle avait lieu après l'âge de 6 mois. On pensait, donc, qu'il fallait idéalement introduire le gluten entre 4 et 6 mois⁵⁷, et que la consommation de lait

maternel au moment de l'introduction du gluten jouait un rôle protecteur vis-à-vis de la maladie cœliaque.

En fait, des études scientifiques récentes ont montré que ni l'introduction retardée du gluten, ni l'allaitement ne modifiaient le risque d'apparition de la maladie cœliaque, bien que l'introduction plus tardive du gluten retarde parfois le début de la maladie.

Le Comité de Nutrition de l'European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) a pris position en janvier 2017 sur la diversification de l'alimentation des enfants nés à terme et en bonne santé. Après avoir passé en revue les connaissances et les pratiques en cours, des recommandations ont été formulées. Elles viennent mettre à jour la précédente prise de position publiée sur ce sujet en 2008.

Dans les dernières recommandations de l'ESPGHAN, il est indiqué que l'allaitement maternel exclusif doit être favorisé jusqu'à au moins 4 mois, chez tous les enfants, qu'ils soient à risque de maladie cœliaque ou non. Il est, ainsi, préconisé de n'introduire aucun aliment autre que le lait avant 4 mois révolus. L'allaitement maternel doit être maintenu et prédominant pendant environ 6 mois révolus, et tout au long de la diversification. Les céréales infantiles « 1er âge », sous forme de farines sans gluten (excluant le blé, le seigle, l'orge et l'avoine), représentent souvent le premier aliment de la diversification. Elles peuvent être ajoutées dans un biberon de lait dès l'âge de 4 mois révolus et pas après 6 mois.

Les aliments pouvant donner lieu à des allergies (dont le gluten) peuvent être, quant à eux, introduits à tout moment, dès lors que la diversification a commencé. Le gluten peut être proposé dans l'alimentation entre 4 et 12 mois, mais sa consommation en grande quantité doit être évitée durant les premières semaines suivant son introduction et dans la petite enfance. On conserve, cependant, l'habitude de proposer des farines avec gluten à partir du 7^e mois, en petites quantités au début, et en augmentant progressivement.

2.2.10 Surveillance

Il n'existe pas de consensus en ce qui concerne la fréquence de la surveillance et les résultats à obtenir.

On constate très rapidement (en 1 à 3 mois) une amélioration clinique et une correction des carences.

Le suivi consiste essentiellement à vérifier la compliance au régime sans gluten ainsi que sa bonne compréhension. Il est très important d'aider les patients à adhérer au régime, en particulier pendant la première année de traitement.

Pendant cette période, les consultations de contrôle auprès d'une équipe de professionnels devraient s'effectuer tous les 3 à 6 mois.

Après la première année, une fois l'état du patient stabilisé, les consultations peuvent être réduites à une visite annuelle.

Etant donné que la maladie cœliaque possède une forte composante génétique, un dépistage sérologique chez les parents du premier degré et du deuxième degré devrait être envisagé. De plus, le caractère auto-immun de la maladie incite à rechercher, chez le même individu ou chez les autres membres de sa famille, d'autres maladies auto-immunes (comme le diabète ou encore les affections de la thyroïde).

Il existe une corrélation entre le taux d'IgA anti-transglutaminase et les dommages tissulaires. Dès lors, on s'attend à une normalisation de ces taux en l'espace de 6 à 12 mois de régime sans gluten. Au cours du suivi de la maladie, la bonne observance du régime peut donc être vérifiée par répétition des tests qui en ont permis le diagnostic.

La surveillance d'un enfant sous régime sans gluten doit s'attacher à vérifier le bon état nutritionnel, la régularité de croissance staturo-pondérale, le bon déroulement de la puberté, et la négativité des anticorps.

Un régime sans gluten est pauvre en fibres. Il faut donc conseiller aux patients un apport supplémentaire en fibres. On veillera aussi à corriger certaines carences en nutriments et vitamines (calcium, zinc, fer, acide folique, vitamine D, et très rarement vitamine B12).

Par exemple, les alternatives au blé les plus intéressantes nutritionnellement sont les légumineuses et leurs farines : haricots secs, lentilles, pois chiches... Elles sont riches en protéines, fibres, vitamines et minéraux. Par ailleurs, elles présentent, toutes, un index glycémique bas.

2.2.11 Perspectives thérapeutiques

Il existe de nombreuses pistes de recherche d'alternatives au régime sans gluten, mais aucune n'est encore vraiment concrète.

Parmi ces pistes, une thérapie par anticorps par voie orale représente, actuellement, une perspective d'avenir⁵⁸.

Des chercheurs de l'université d'Alberta ont peut-être trouvé un moyen d'aider les patients atteints de maladie cœliaque et d'améliorer leur qualité de vie.

Hoon Sunwoo, professeur agrégé à la Faculté de pharmacie et des sciences pharmaceutiques, et son collègue Jeong Sim, professeur retraité de la Faculté de l'agriculture, de la vie et sciences de l'environnement, ont mis au point un complément alimentaire naturel utilisant les anticorps présents dans des jaunes d'œufs de poule, appelés immunoglobuline γ (Ig γ), qui empêcherait l'absorption de gliadine⁵⁹.

Ce médicament à base d'anticorps anti-gliadine Igy spécifiques permettrait de neutraliser le gluten dans l'estomac afin de protéger l'intestin grêle et de limiter les dommages provoqués par la gliadine. Les Igy anti-gliadine auraient donc le potentiel d'être utilisées en tant que thérapie par anticorps passifs oraux pour aider les patients atteints de maladie cœliaque.

La prochaine étape est un essai d'efficacité, qui devrait se produire l'année prochaine. Suite à cela, ce complément alimentaire pourrait être disponible dans les trois ans.

Mais attention, ce médicament n'offre en rien une guérison de la maladie cœliaque. Il s'agit seulement d'une aide pour les intolérants.

Le protocole veut que la gélule soit prise 5 minutes avant le repas ou jusqu'à 2 heures après. Les personnes atteintes de maladie cœliaque pourraient, alors, se permettre quelques écarts et ainsi consommer occasionnellement des aliments contenant du gluten, jusqu'à lors interdits, sans que cela ne cause de dommages aux intestins, ni de symptômes digestifs.

Une autre voie thérapeutique d'avenir serait de modifier les sites toxiques de la gliadine, soit par traitement extemporané des farines de blé via une digestion enzymatique, soit par ingestion d'enzymes conjointement aux céréales, soit par fabrication de céréales génétiquement modifiées.

D'autres pistes paraissent plus lointaines et hasardeuses comme l'inactivation de la transglutaminase tissulaire, l'apoptose des lymphocytes spécifiques, la modulation de la réponse inflammatoire, l'ingestion d'un médicament permettant de réduire la perméabilité intestinale chez les patients cœliaques en cas d'ingestion de gluten, la vaccinothérapie (Nexvax 2, vaccin de gluten, actuellement à l'étude) afin d'immuniser les patients cœliaques⁶⁰.

L'approche préventive paraît, également, séduisante, et reposerait sur la promotion de l'allaitement maternel avec une introduction du gluten entre 4 et 12 mois, ainsi que sur la vaccination anti-rotavirus.

2.3 La sensibilité au gluten non cœliaque : une nouvelle pathologie

2.3.1 Définition

Depuis quelques années, une nouvelle pathologie fait débat dans le milieu scientifique.

Il s'agit de la sensibilité au gluten non cœliaque, autrement appelée la sensibilité au gluten, ou encore l'intolérance au gluten non cœliaque.

D'après une étude récente⁶¹, la sensibilité au gluten non cœliaque a été récemment reconnue par la communauté scientifique dans le cadre des troubles liés au gluten. Cette pathologie est définie comme un état gastro-intestinal (maux de ventre, constipation, diarrhée...) isolé ou accompagné de symptômes extra-intestinaux (troubles neurologiques, troubles psychologiques, fibromyalgies, éruptions cutanées...), provoqué par l'ingestion de gluten, en l'absence de maladie cœliaque et d'allergie au blé. Les symptômes extra-intestinaux peuvent parfois être les seuls présents.

Les sensibles au gluten sont, donc, des patients qui ont subi des tests de dépistage parce qu'ils décrivaient des symptômes compatibles avec la maladie cœliaque. Cependant, le diagnostic n'a pas pu être établi du fait d'une absence d'anticorps caractéristique de l'intolérance au gluten et caractéristique de l'allergie.

Ces patients affirment, néanmoins, se sentir mieux lorsqu'ils retirent le gluten de leur alimentation.

Actuellement, aucun marqueur spécifique sérologique n'a été mis en évidence. La sensibilité au gluten non cœliaque reste donc un diagnostic d'exclusion : **les dépistages de la maladie cœliaque et de l'allergie au blé doivent être négatifs et les symptômes doivent être améliorés par un régime sans gluten.**

Compte tenu de la pluralité des symptômes retrouvés, la sensibilité au gluten pourrait être évoquée chez de très nombreux patients, ce qui pourrait expliquer l'engouement des consommateurs pour le « sans gluten ».

En l'absence actuelle de données claires sur la physiopathologie de la maladie, l'existence réelle de la sensibilité au gluten non cœliaque interroge quelque peu les scientifiques et les professionnels de santé. Pour eux, les réels bénéfices d'une alimentation sans gluten sur les patients sains restent encore à prouver.

De nombreux spécialistes du gluten dénoncent le côté « fourre-tout » de cette dernière catégorie de patients et supposent que la sensibilité au gluten non cœliaque soit un sous-groupe du syndrome de l'intestin irritable.

A l'heure actuelle, aucune complication de la sensibilité au gluten non cœliaque n'a été décrite.

Quant aux industriels, ils semblent s'intéresser surtout pour des raisons commerciales à ce type de « malades » qui s'astreignent à des régimes sans gluten sans qu'il n'y ait une réelle obligation médicale.

2.3.2 Prévalence

La prévalence exacte de la sensibilité au gluten non cœliaque est toujours inconnue, principalement parce que la plupart des personnes s'auto-diagnostiquent et commencent une diète sans gluten sans le moindre avis médical.

Le nombre de sujets se déclarant sensibles au gluten ne cesse d'augmenter.

2.3.3 La sensibilité au gluten non cœliaque à travers les études scientifiques

Face au succès des régimes sans gluten et au nombre croissant de personnes se disant intolérantes ou sensibles à cette protéine, des recherches supplémentaires ont été menées.

Les études actuelles sont réalisées, malheureusement, sur de petits effectifs et les conclusions tendent souvent à s'opposer. Dans la majorité des études, 2 groupes de personnes, soumis à un régime sans gluten, se voient administrer, en double aveugle, soit du gluten, soit un placebo, par exemple sous forme de gélule.

Dans certaines études, les sujets affirment se sentir moins bien quand ils reçoivent le gluten, alors que, dans d'autres, les sujets n'arrivent pas à faire la différence.

Par exemple, dans une étude ⁶², 34 patients, âgés de 29 à 59 ans, ont été soumis à un essai en double-aveugle, randomisé, de prise de gluten contre placebo, pendant une durée de 6 semaines. Les patients étaient tous atteints du syndrome du côlon irritable, étaient négatifs aux tests de dépistage de la maladie cœliaque et affirmaient se sentir mieux quand ils ne consommaient pas de gluten. Durant la durée de l'étude, ils recevaient ou non un régime sans gluten.

Les patients se sentaient, alors, significativement moins bien (augmentation des symptômes digestifs : douleurs abdominales, ballonnements... et de la fatigue), au bout d'une semaine, lorsqu'ils recevaient la gélule contenant du gluten.

Aucune apparition d'anticorps marqueurs de la maladie cœliaque n'a été détectée.

En conclusion de cette étude, l'intolérance au gluten chez les non cœliaques semblait exister mais aucun indice sur le mécanisme physiopathologique n'avait été décelé.

Cependant, une autre étude, menée 2 ans plus tard, sur une population équivalente, par ces mêmes chercheurs, a démontré le contraire ⁶³. Les participants ont été recrutés pour leurs symptômes de l'intestin irritable améliorés, d'après eux, par une alimentation exempte de gluten et n'étaient pas atteints de la maladie cœliaque (absence d'anticorps spécifiques et biopsie duodénale normale).

Le premier essai a inclus 37 sujets âgés de 24 à 61 ans dans un protocole randomisé, croisé, en double aveugle.

Tout d'abord, les participants suivaient un régime réduit en FODMAPs pendant 2 semaines. Les FODMAPs (acronyme signifiant Fermentescibles, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) sont des déclencheurs potentiels de symptômes gastro-intestinaux.

Les sujets étaient ensuite répartis aléatoirement en trois groupes, soumis chacun à un régime alimentaire différent pendant une semaine : régime riche en gluten (16g de gluten/jour), régime pauvre en gluten (2g de gluten/jour) ou régime témoin (pas de gluten). Les sujets ont reçu ces 3 régimes différents, tour à tour, dans un ordre différent en fonction de leur groupe. L'évolution de la sévérité des symptômes au cours du temps a été évaluée à l'aide d'échelles visuelles analogiques.

Des effets spécifiques au gluten n'ont été constatés que chez 3 sujets.

Chez l'ensemble des participants, les symptômes se sont nettement atténués avec le régime réduit en FODMAPs au cours des deux premières semaines. Mais, les symptômes se sont ensuite aggravés pour atteindre un niveau équivalent pour les trois régimes.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes, ni sur les marqueurs sanguins, ni sur l'inflammation intestinale, ni sur les symptômes gastro-intestinaux, ni sur les indices de fatigue, ni sur les niveaux d'activité physique.

Ensuite, chacun des patients a été invité à participer à un deuxième essai, similaire, alternant 3 types de régime, tour à tour, sur 3 jours. Les 3 régimes suivants ont été testés sur 3 groupes : un régime comportant 16g de gluten par jour, un régime comportant 16g de protéines de lactosérum par jour et un régime placebo sans protéine. 22 sujets participèrent à cet essai.

Aucune différence significative n'a pu être établie concernant l'expression des symptômes entre les différents régimes.

Dans ces deux études, l'intensité des symptômes associés à un régime semblait plus dépendre de l'ordre dans lequel était testé ce régime que de sa nature : le premier régime, quel qu'il soit, entraînait plus de symptômes, mettant en évidence un effet placebo/ nocebo important.

Les résultats de cette étude australienne n'apportent pas la preuve d'un effet spécifique ou dose-dépendant du gluten chez les patients s'auto-déclarant sensibles au gluten non cœliaque, soumis à des régimes alimentaires réduits en FODMAPs.

Il n'existe donc à ce jour aucune preuve scientifique clairement établie et des études supplémentaires doivent être menées.

Certains produits contenant du gluten, notamment de nombreuses céréales, sont aussi riches en fructane (polymère de fructose, listé dans les FODMAPs). La réduction de l'apport en FODMAPs en raison du suivi d'un régime sans gluten pourrait entraîner une amélioration des symptômes, attribuée à tort à la réduction de l'apport en gluten.

Bien que, ces dernières années, le gluten apparaisse comme le coupable idéal de tous les troubles intestinaux, l'imputabilité du rôle du gluten reste donc à démontrer. Cette récente étude doit nous faire nous questionner sur le fait que le gluten puisse être actuellement incriminé à tort.

En effet, suite à cette étude, les scientifiques s'interrogent sur le rôle plus particulier des FODMAPs.

2.3.4 Et s'il s'agissait des FODMAPs ?

La découverte de cette équipe Australienne ⁶² met en évidence d'autres composants du blé dont l'implication n'avait jamais été, jusque là, suspectée.

Cet essai pointe désormais cinq catégories de sucres, délétères pour les intestins, car ils ne sont pas capables de les digérer. Il s'agit des FODMAPs.

Pour rappel, cette étude a montré que les participants non cœliaques, auto-proclamés sensibles au gluten, qui ont réduit la dose de FODMAPs dans leur alimentation, ont vu leurs symptômes gastro-intestinaux s'améliorer considérablement. Par ailleurs, réduire la consommation de gluten ne permettait pas, pour un quart des participants, d'éviter les symptômes gênants. Enfin, ces symptômes ne s'avéraient pas dose-dépendants de l'apport en gluten.

Les chercheurs auraient, ainsi, démontré qu'un régime pauvre en FODMAPs diminuait les symptômes des personnes se disant sensibles aux protéines des céréales, quelque soit la quantité de gluten ingérée.

Ce dernier ne serait donc pas l'élément à incriminer. La sensibilité à cette protéine pourrait être confondue avec la sensibilité aux FODMAPs, connus d'ailleurs pour leurs effets digestifs.

Aussi, plusieurs nutritionnistes pensent également que le gluten serait incriminé à tort. C'est le cas de Laurent Chevallier, médecin nutritionniste au CHU de Montpellier. Selon lui : « il y aurait un malentendu sur le gluten, les vrais responsables pourraient être différents types de glucides et les additifs, car ils ne sont pas toujours bien digérés ». Aussi, selon Jean-Michel Lecerf, chef du service de nutrition de l'Institut Pasteur à Lille : « les troubles ne seraient pas dus au gluten mais plutôt aux FODMAPs ». Il évoque aussi le rôle éventuel de la flore microbienne intestinale qui serait déséquilibrée et donc responsable de ces troubles. Il avance, par ailleurs, que l'effet nocebo pourrait expliquer le mieux-être que ressentent les consommateurs à l'arrêt du gluten. « Les gens entendent sans cesse qu'en supprimant le gluten, ils iront mieux. Alors, ils le suppriment. Et comme on a induit l'idée chez eux qu'ils iraient mieux, ils vont mieux. »

Les FODMAPs sont des oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles par la flore intestinale.

Chimiquement, ce sont des sucres à chaînes courtes.

De manière générale, en cas d'ingestion de sucres, les molécules de glucides sont réduites en sucres simples par les enzymes fabriquées par les entérocytes, afin d'être mieux absorbées et assimilées. Une fois réduites, ces molécules sont absorbées par les entérocytes de l'intestin et passent dans la circulation sanguine.

Comparés à ces sucres facilement absorbables, les FODMAPs résistent à l'absorption, attirent l'eau dans l'intestin par un effet osmotique, provoquant des désordres intestinaux comme des borborygmes, puis migrent dans le côlon où ils vont servir de nourriture à des bactéries. Il s'ensuit alors une fermentation avec production de gaz, provoquant des ballonnements, des flatulences et des douleurs.

Ce groupe de sucres n'est donc pas ou peu absorbé au niveau de l'intestin grêle et transite jusqu'au côlon.

On retrouve ces FODMAPs dans de nombreux fruits, légumes et céréales.

Voici, les aliments riches en FODMAPs, à éviter pour améliorer le confort intestinal :

Les oligosaccharides :

- LES FRUCTANES, présents dans : melon, nectarine, pêche blanche, abricots frais ou séchés, figues fraîches ou séchées, dattes, groseilles, pamplemousse, prune, pruneaux séchés, ail, artichaut, champignons, oignon vert (partie blanche), échalote grise, oignon, poireau, topinambour, salsifis, chou de Savoie, chou, chou de Bruxelles, brocoli, bulbe de fenouil, racine de chicorée, kaki, arilles de la pomme grenade, **blé, orge et seigle**, farine d'amarante, manioc...
- LES GALACTANES, présents dans : maïs, asperges, betteraves, pois mange-tout, chou de Bruxelles, pois verts, courge butternut, noix de cajou, pistaches, toutes les légumineuses dont le soja, tisanes (camomille, fenouil, pissenlit), thé Chai fort, thé Oolong, poudre de caroube, cacao, houmous, sauce tzatziki, ketchup, sauces commerciales...

Les dissacharides, présents dans : lait de vache, de chèvre et de brebis (lactose), lait évaporé, beurre, crème, crème glacée, fromages frais, poudre de lait, pouding à base de lait, yaourt...

Les monosaccharides avec notamment le fructose, présents dans : pomme, poire, cerises, coing, figues fraîches et séchées, goyave, mangue, melon, baies d'argousier, jus de fruits faits à base des fruits problématiques, fruits en conserve dans du sirop ou jus de fruits contenant du fructose, asperge, artichaut et cœur d'artichaut, pois sucrés, topinambour, tomates séchées, pâte de tomates, miel, mélasse, fructose, sirop de maïs à haute teneur en fructose, sirop d'agave, bonbons faits avec sirop de maïs à haute teneur en fructose, vins liquoreux, Sauterne, Muscat, Tokay, Porto, Madère, Marsala, Rhum, Pernod, liqueur de cassis...

Les polyols, présents dans : poire, pomme, abricot frais ou séché, avocat, cassis, cerise, melon, mûre, nectarine, pêche, prune, pruneau, noix de coco, eau de coco, brocoli,

champignon, chou-fleur, pois mange-tout, maïs sucré, chou de Bruxelles, pois sucré, chewing-gum, bonbon et chocolat sucré avec : sorbitol, mannitol, xylitol ou isomalt, lactitol, érythritol, polydextrose...

3 LES PRINCIPAUX RESPONSABLES DE L'ÉMERGENCE DES RÉGIMES SANS GLUTEN

Initialement conçus pour les malades cœliaques, les aliments sans gluten sont aujourd'hui consommés majoritairement par des personnes qui ne sont pas touchées par cette pathologie. Comment expliquer un tel engouement pour ces produits plus coûteux et pas toujours très sains pour notre santé ?

3.1 Le régime sans gluten : un effet de mode

Depuis plusieurs années, les régimes ont tendance à exclure des aliments, avec notamment le régime sans lactose, sans sucre, sans viande, sans produits d'origine animale.

Le nouveau régime en vogue est le régime sans gluten. Notons que ce régime touche des adeptes plutôt jeunes, urbains, éduqués et à fort pouvoir d'achat.

La tendance des régimes sans gluten a débuté aux États-Unis. Dès lors, de nombreux sportifs de haut niveau ainsi que des célébrités, comme l'actrice Jennifer Aniston ou la chanteuse Lady Gaga, ont essayé ou adopté définitivement ce régime, prônant les bienfaits ressentis à l'arrêt de la consommation de gluten.

Puis, pour qu'une tendance se transforme en phénomène de mode, il faut des aspirations communes, comme par exemple la santé et la minceur, et des enjeux économiques. Le message se diffuse et la demande du « sans gluten » explose ; d'où la floraison d'articles, de revues, de livres, de conseils et de recettes pour une vie sans gluten.

Les produits sans gluten, autrefois difficiles à trouver hors des magasins spécialisés, envahissent les rayons de nos magasins et de plus en plus de restaurants proposent des plats sans gluten. Ainsi, le site spécialisé « sortirsansgluten.com » liste déjà 142 restaurants garantis « sans gluten » dont 29 à Paris.

De ce fait, qu'il s'agisse d'une obligation médicale pour certains ou d'un choix délibéré pour d'autres, de plus en plus de Français s'adonnent à ce régime d'exclusion.

Actuellement, on estime qu'en France environ 5 millions de personnes mangent sans gluten ; ce qui est considérable, quand on sait que la prévalence de la maladie cœliaque est de 0,3% à 1%.

La tendance du « sans gluten » reste une énigme pour un bon nombre de médecins parmi lesquels, le Pr Cellier, spécialiste de la maladie cœliaque en France, chef du service d'hépatogastro-entérologie à l'hôpital Georges-Pompidou, déclare : « je n'ai aucune explication rationnelle à donner, je ne comprends pas cette mode des régimes d'exclusion. Il n'a jamais été démontré, sur le plan scientifique, que le gluten soit toxique pour les sujets sains. Le « zéro gluten » est indispensable pour les malades cœliaques mais pour le reste, je pense que c'est surtout un argument marketing ».

Il s'agirait également d'un effet de mode et de marketing, selon Florence Foucaut, diététicienne-nutritionniste. « Aujourd'hui, aucune étude sérieuse scientifique ne démontre qu'une alimentation sans gluten est bénéfique pour la santé, au même titre qu'aucune étude ne démontre qu'une alimentation avec gluten est délétère pour la santé », explique la nutritionniste.

Certains médecins, perplexes devant cette nouvelle mode, redoutent surtout une banalisation de la maladie cœliaque, ainsi qu'une dissimulation de certains troubles alimentaires et suspectent qu'il s'agisse du nouveau régime minceur déguisé.

Inquiète de cet engouement, la puissante Food and Drug Administration (FDA), aux États-Unis, a d'ailleurs précisé en août dernier, à propos du régime sans gluten, qu'« aucun avantage nutritionnel n'était avéré pour une personne qui n'a pas d'intolérance au gluten ». Au Royaume-Uni, le Flour Advisory Board (FAB), ou « bureau consultatif de la farine », a jugé l'emballage actuel pour le « sans gluten » extrêmement imprudent.

De plus, le régime sans gluten est bâti sur des idées reçues dont la véracité reste à prouver.

3.2 Les idées reçues sur le régime sans gluten

Le régime sans gluten séduit de plus en plus de personnes bien qu'il soit fondé essentiellement sur des idées reçues qui se révèlent souvent fausses. Faisons à présent le point sur les idées reçues motivant au régime sans gluten.

Idée reçue n°1 : Le gluten ferait grossir.

Non, le gluten ne fait pas grossir à proprement parler. Ne pas consommer de gluten signifie supprimer de son alimentation le pain, les biscuits, les pâtisseries, les pizzas, les quiches, les

pâtes, les aliments préparés industriellement... Cela signifie donc supprimer de son alimentation certains mets riches en glucides et en lipides. Or, consommés en quantité raisonnable, ces aliments ne sont pas responsables de surpoids.

De plus, la lecture des étiquettes des produits imposée par le régime sans gluten peut également orienter le consommateur soucieux de son poids vers des aliments moins caloriques.

De plus, le temps nécessaire à l'apprentissage par le consommateur néophyte des substituts va pouvoir conduire à une perte de poids initiale par l'absence de remplacement complète des sources de gluten. Mais, le poids perdu en début de régime sera généralement repris une fois l'équilibre rétabli. Par exemple, la semoule ou les pâtes peuvent être remplacées par des lentilles ou des pois-chiche qui ont un apport calorique quasiment identique.

Le régime sans gluten ferait faire perdre du poids dès lors que les aliments gras et non indispensables sont retirés comme dans tout régime bien équilibré.

Par ailleurs, le régime sans gluten peut même engendrer une prise de poids, si les adeptes modifient leurs habitudes alimentaires et compensent l'absence de gluten par des produits industriels sans gluten déjà préparés. Pour rappel, ces produits sans gluten industriels sont réputés avoir une valeur d'indice glycémique plus élevée et être plus caloriques.

De plus, le gluten possède un pouvoir rassasiant, qualité que n'ont pas toujours les produits sans gluten.

Idée reçue n°2 : Manger « sans gluten » serait plus sain pour la santé.

Non, ce n'est pas plus sain.

De manière générale, l'alimentation est une question d'équilibre. Pour manger sainement, les recommandations actuelles sont de ne pas manger d'aliments trop sucrés, trop gras, trop salés, ni de plats déjà préparés.

Or, les plats sans gluten contiennent généralement plus de sel que les plats traditionnels ; ce dernier étant utilisé comme exhausteur de goût.

Par ailleurs, supprimer les aliments contenant du gluten revient à se priver d'une source importante de protéines, de glucides et de fibres.

Pour rappel, le gluten n'est « toxique » que chez les sujets génétiquement prédisposés.

Idée reçue n°3 : Tout le monde peut suivre un régime sans gluten.

Suivre un régime sans gluten n'est indiqué que si l'on souffre d'une réelle intolérance au gluten ou d'une allergie au blé, validée par des tests médicaux.

Déséquilibrer son alimentation ne représente pas d'intérêt, et ce, pour tout individu.

De surcroît, ce régime, pouvant engendrer des carences, ne peut se faire convenablement sans le suivi par un spécialiste.

Idée reçue n°4 : Le régime sans gluten permettrait d'améliorer les performances sportives.

Ces dernières années, l'observance d'un régime sans gluten par des athlètes non cœliaques est devenue de plus en plus populaire, malgré le manque de preuves médicales. En effet, il est difficile de trouver des études scientifiques de niveau de preuve autre que 3 et 4 (classement selon le niveau de preuve de l'ANAES/HAS 2000).

Pour illustrer le type d'étude couramment retrouvé, nous prendrons comme exemple une étude réalisée sur 910 sportifs de haut niveau, non cœliaques, qui ont adopté d'eux-mêmes un régime sans gluten. Ces athlètes ont complété un sondage de 17 questions. Le but de cette étude était de savoir pourquoi les athlètes se contraignaient à ce régime et quelle était leur expérience. Ce qui ressortait de cette étude était que la majorité des athlètes pensaient améliorer leur niveau de performance (56,3% d'entre eux) ainsi que diminuer leurs troubles gastro-intestinaux (61,1% d'entre eux).

Leurs sources d'information les incitant à supprimer le gluten de leur alimentation étaient : internet (pour 28,7%), les conseils de leur entraîneur (pour 26,2%) ou d'autres athlètes (pour 17,4%). Seulement 0,5% avaient demandé un avis médical. Ils affirmaient, tous, se sentir mieux (ressentant moins de troubles digestifs, moins de fatigue, moins de problèmes de peau, moins de carences en nutriments) et augmenter leurs performances sportives⁶⁴. Ceux qui avaient le maximum d'effets bénéfiques étaient les athlètes pratiquant des sports d'endurance.

Les résultats de ce sondage indiquaient que de nombreux athlètes non cœliaques avaient adopté un régime sans gluten en raison des avantages perçus, bien que les croyances populaires aient pu en elles-mêmes améliorer leurs performances par un effet placebo. Il n'existe actuellement aucune preuve à ce sujet.

L'alimentation d'un athlète est un élément clé pour les performances athlétiques et toutes les modifications affectant l'apport nutritionnel doivent être prises en considération lors de la décision d'adopter ce type de régime. Compte tenu de la nature restrictive de cette diète et des effets inconnus de l'observance à long terme d'un régime sans gluten chez les sportifs, des recherches plus poussées dans ce domaine seraient essentielles, avant d'en généraliser l'indication.

Il est, bien entendu, important de suivre un régime alimentaire sans gluten pour un sportif souffrant d'une maladie cœliaque. En effet, si le régime n'est pas correctement adopté, cela pourrait conduire à une flambée de symptômes et une diminution des performances ⁶⁵.

C'est notamment le cas du joueur de tennis, Novak Djokovic, connu il y a plusieurs années pour ses baisses de régime incroyables pendant les matchs, durant lesquels il était régulièrement affecté par d'étranges maux d'estomac et de fulgurants maux de tête. Ayant alors été diagnostiqué atteint de la maladie cœliaque, son médecin lui a imposé un régime sans gluten. A ce sujet, le joueur serbe vient de publier un livre, « Service gagnant », dans lequel il explique comment le régime alimentaire sans gluten lui a permis de devenir le numéro 1 mondial. « Tout a changé. Je ne parle pas seulement de ma carrière de joueur de tennis. Ma vie entière a changé. Vous pouvez parler de magie - il est certain que cela y ressemble, mais, en fait, il s'agissait simplement d'essayer différents aliments afin de trouver ceux qui me convenaient et d'intégrer ces découvertes à mon régime quotidien », confie le joueur.

Ceci nous montre qu'un régime sans gluten n'est bénéfique que chez les sujets intolérants au gluten. Par exemple, d'autres joueurs de tennis ont essayé ce régime et ont confié l'avoir suivi pendant plusieurs mois avant de reprendre une alimentation normale car, chez eux, ce régime était plus néfaste que bénéfique.

De plus, dans une étude réalisée de manière croisée, en double aveugle, menée sur 5 triathlètes non cœliaques, des chercheurs ont montré, à l'inverse, que la consommation d'un hydrolysate de gluten contre placebo avant la course était bénéfique (réduction du temps de

course) ⁶⁶. Cependant, en raison de la taille limitée de l'échantillon, des études supplémentaires seraient nécessaires pour étayer l'efficacité du gluten dans l'amélioration des performances athlétiques.

A l'heure actuelle, les résultats des études tendent, donc, à s'opposer. Aucune preuve solide qu'une alimentation sans gluten permette d'améliorer les performances chez les sportifs non cœliaques, n'a été, à ce jour, établie.

Idée reçue n°5 : La forte présence du gluten dans les aliments (à cause de la sélection variétale du blé moderne) pourrait avoir entraîné une augmentation des cas de sensibilité et d'intolérance au gluten.

Il est difficile de savoir s'il y a une réelle augmentation des cas de sensibilité au gluten car la grande majorité des personnes qui se déclarent sensibles au gluten ne le sont pas réellement.

Il est vrai que les farines sont plus riches en gluten depuis une trentaine d'années. « Afin de répondre à la demande des boulangers, qui ont changé leur façon de travailler, les pâtes à pain d'aujourd'hui sont plus résistantes et plus extensibles qu'autrefois. Pour cela, il faut de grosses molécules de gluten, ou beaucoup de gluten dans la farine », explique le directeur de recherche en génétique du blé de l'Inra, Gilles Charmet. Il déclare aussi « qu'actuellement il n'y a aucune preuve d'un lien entre la taille de ces molécules et les troubles qui affectent certaines personnes. Nous venons justement de lancer une grande étude sur le sujet, dont les résultats sont attendus dans 3 ans. »

Pour rappel, la maladie cœliaque est parfois difficile à suspecter étant donné les multiples formes cliniques qu'elle peut présenter. L'augmentation de la prévalence de cette maladie est probablement multifactorielle. Nous ne pouvons qu'avancer des hypothèses pour l'expliquer, comme la modification du gluten, le fait que nous mangeons de façon plus « propre », ce qui protège des infections, mais favorise le développement de maladies auto-immunes, dont fait partie la maladie cœliaque. Mais aussi, cette augmentation pourrait s'expliquer par l'amélioration des techniques de dépistage (notamment avec le test des anticorps anti-transglutaminase qui est plus fiable) et par le fait que les médecins soient de plus en plus sensibilisés à la possibilité que la maladie cœliaque puisse être responsable de symptômes inexpliqués.

Enfin, actuellement, nous mangeons beaucoup moins de pain qu'autrefois. Mais bien que nous consommions moins de gluten de pain, une des hypothèses serait que nous y sommes, malgré tout, plus exposés via le gluten rajouté dans les autres aliments.

3.3 Le rôle des médias

Le « sans gluten » est un sujet assez courant, retrouvé dans divers magazines, journaux, reportages télévisés...

Un exemple frappant est la publicité diffusée à la télévision par Gerblé, mettant en scène le joueur de tennis, Novak Djokovic. Dans celle-ci, on peut voir le joueur manger un gâteau de la marque « Gerblé sans gluten » avant de rentrer sur le cours de tennis. On peut lire sur cette séquence publicitaire : « Novak Djokovic, 27 ans, intolérant au gluten, en 2011 il adapte son régime alimentaire et devient numéro 1 mondial » et entendre en fond sonore : « à chacun ses challenges, à chacun sa diététique, Gerblé sans gluten pour un équilibre alimentaire qui peut changer la vie ». Pour finir, la publicité termine sur la phrase : « Gerblé l'expert diététique ».

Présenté ainsi, une personne, regardant cette publicité, peut penser qu'arrêter de consommer du gluten a permis au joueur de devenir numéro 1 mondial et donc que consommer du gluten compromet les performances sportives, étant donné qu'aucune information sur l'importance de l'existence préalable d'une prédisposition génétique n'ait été évoquée. A l'extrême, il peut même retenir que les produits sans gluten peuvent changer sa vie.

3.4 Le rôle des industriels

Actuellement, cet engouement pour le « sans gluten » est également encouragé par les industriels qui voient s'ouvrir à eux un nouveau marché très lucratif.

Ces dernières années, le nombre d'offres disponibles (produits industriels sans gluten, farine naturellement exempte de gluten, ouvrages, conseils, recettes pour une vie « sans gluten » ...) s'est ainsi accru, faisant le bonheur des intolérants au gluten qui n'ont pas d'autres choix que d'exclure le gluten de leur alimentation.

D'après un article du huffingtonpost.fr, le marché du « sans gluten » ne cesse de progresser.

En France, il a augmenté de 29% en 2012, de 32% en 2013 et de 42% en 2014. On peut donc noter une croissance d'environ 30% par an⁶⁷. Ce marché du « sans gluten » représentait 18,5 millions d'euros en 2012. À la fin de l'année 2017, il atteignait environ 520 millions d'euros, suivant une progression annuelle à 2 chiffres.

Aux États-Unis, ce marché augmente aussi de 30% par an et a représenté 5,6 milliards de dollars en 2016.

Le marché mondial pourrait, même, avoisiner 7 milliard de dollars en 2019, selon Research&Markets.

L'attractivité pour ce marché va renforcer les convoitises, et donc la concurrence.

Le nombre de marque proposant du « sans gluten » a été multiplié par 5 en 5 ans.

Actuellement, les leaders du « sans gluten » sont les marques Schär, Gerblé, Allergo, ou encore Valpiform. Mais désormais, apparaissent aussi les marques des distributeurs, telles que « Mieux vivre » de Auchan (apparue en 2009), « No gluten ! » de Carrefour et « Sans gluten » de Casino (apparues en 2010) et « Chaque jour sans gluten » de Leclerc (apparue en 2013). Les grandes marques, comme les fabricants de pâtes Barilla ou encore Panzani, ont également lancé des gammes sans gluten. Les marques ont commencé par proposer des produits classiques sans gluten comme le pain et les pâtes, puis ont étendu leurs gammes aux gâteaux, aux pâtisseries...

Au total, plus de 110 marques sont présentes sur le marché français, dans la grande distribution ou les commerces de détail, avec des produits reconnaissables à leur logo sur lequel figure un épi de blé barré.

L'AFDIAG appose aujourd'hui son logo sur 3449 produits de 246 marques.

On voit aussi se multiplier des commerces 100% sans gluten.

Il est évident que les cibles de ces industriels ne sont pas les consommateurs réellement atteints de la maladie cœliaque qui ne représentent qu'un marché restreint.

En effet, les industriels misent sur l'effet de mode du « sans gluten » qui pousse des individus sains à se soumettre à un régime qui peut être une véritable contrainte lorsque celui-ci doit tout préparer par lui-même. En proposant des produits déjà préparés, les industriels espèrent séduire un grand nombre de ces consommateurs. Les emballages sont retravaillés pour que les

produits sans gluten, jusqu'alors associés à la « maladie », deviennent synonymes de bien-être, de bonne santé et de minceur. En magasin, les produits sont bien souvent placés près des rayons diététiques et des produits issus de l'agriculture biologique ; un marketing efficace à en juger par les scores réalisés au Royaume-Uni, où désormais 20 % des adultes sont persuadés d'être intolérants, alors que le taux de prévalence réel est, comme en France, de 0,3 à 1 %.

Les emballages des aliments naturellement sans gluten sont modifiés par ajout de la mention « sans gluten ». C'est ainsi qu'on peut trouver, dans nos rayons de supermarchés, des bouteilles de jus d'orange avec la mention « sans gluten » ; tout ceci dans le but d'inciter le consommateur à choisir le jus de fruit « sans gluten » par rapport à un autre produit concurrent qui n'aurait pas la mention.

Ainsi, le laboratoire pharmaceutique Ineldea, commercialisant la gamme Pediakid (gamme pédiatrique), a spécifié sur ses emballages la mention « sans gluten », alors que ses produits n'en contenaient déjà pas auparavant. Cela montre bien l'étendue du pouvoir actuel de cette mention sur le consommateur, qui dépasse le sens premier du terme. Sur de tels produits qui étaient déjà exempts de gluten, elle est là seulement comme gage de qualité et possède un pouvoir rassurant pour les consommateurs.

Le prix élevé de ces produits ne freine pas pour autant l'engouement des consommateurs puisque, pour rappel, on estime qu'en France, 5 millions de personnes mangent sans gluten.

Une étude de 60 Millions de Consommateurs vient de révéler que les aliments sans gluten n'étaient pas forcément bons pour la santé à cause de la présence d'un grand nombre d'additifs. Des résultats qui n'étonnent pas Florence Foucaut, diététicienne-nutritionniste, qui confie qu'à terme, il est possible que ces produits industriels sans gluten soient plus nocifs pour la santé que des produits ordinaires.

De plus, Claude Fischler, sociologue et directeur de recherche du CNRS note que « cette mode coïncidait avec la nouvelle réglementation européenne sur les allégations. Dans de nombreux domaines, il est très difficile et très cher de justifier d'allégations santé. Or, prouver qu'un produit est sans gluten est simple et ne nécessite pas d'études cliniques ».

De surcroît, apparaissent sur le marché des aliments pour animaux, notamment des croquettes pour chien, estampillées « sans gluten », ainsi que des produits cosmétiques sans gluten (rouges à lèvres, shampoings, gels douche,...).

3.5 L'impact des scandales alimentaires

Les scandales alimentaires attisent la méfiance. « La diabolisation du gluten connaît un écho considérable, car elle apparaît dans un contexte de défiance de l'alimentation en général » explique Claude Fischler, sociologue et directeur de recherche du CNRS. En effet, depuis la fin des années 1990, les scandales alimentaires s'enchaînent : crise de la vache folle, volailles et œufs à la dioxine, grippe aviaire, graines germées contaminées, lasagnes de cheval... En même temps, le système agricole est remis en cause, et particulièrement la culture céréalière. Patricia Gurviez, professeur de marketing et comportement des consommateurs à Agro-ParisTech, souligne que « c'est l'industrie agroalimentaire, intéressée par les blés riches en gluten, qui a demandé que l'on cultive en priorité ces variétés ».

Ces révélations ont nourri le rejet du gluten.

3.6 Multiplication des études scientifiques portant sur le gluten

Ces dernières années, bons nombres d'études portant sur le gluten et son implication dans diverses pathologies chez l'homme (autisme, alzheimer, endométriose, polyarthrite rhumatoïde, schizophrénie, maladie ménière...) ont vu le jour, sans pour autant qu'elles aient une réelle valeur scientifique.

En effet, la plupart d'entre elles sont des études réalisées sur de petits groupes de sujets et sont des études subjectives, sans essai comparatif, ni protocole mené en double aveugle. Bien souvent, les patients savent qu'ils ne mangeront pas de gluten pendant une période définie. Les chercheurs évaluent à la fin de ces périodes s'il y a eu ou non une amélioration des symptômes ressentis avant l'instauration du régime sans gluten.

Dans ces études, les sujets affirment généralement se sentir mieux lorsqu'ils ne consomment pas de gluten.

Nous allons prendre, comme exemple, une étude publiée portant sur les douleurs liées à l'endométriose chez la femme et le régime sans gluten⁶⁸. Le but de cette étude était d'évaluer la diminution des symptômes et d'observer la qualité de vie des femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques dues à l'endométriose, lorsque celles-ci étaient soumises à un régime sans gluten.

Avant l'étude, le niveau des douleurs (douleurs pelviennes non menstruelles, dysménorrhée, dyspareunie) a été évalué par échelle visuelle analogique. La sévérité des douleurs a été notée sur une échelle allant de 0 à 10. 0 indiquait l'absence de douleur. 1 à 4 ; 5 à 7 ; 8 à 10 indiquaient respectivement des douleurs légères, des douleurs modérées et des douleurs sévères.

L'étude a été réalisée sur 207 femmes.

Un régime sans gluten a été soumis à toutes les patientes et une nouvelle évaluation a été effectuée après 12 mois de régime sans gluten.

Au bout de 12 mois, 156 femmes affirmaient avoir ressenti une diminution significative des symptômes. Seulement 51 femmes ont déclaré ne pas avoir ressenti d'amélioration.

Aucune patiente n'a signalé d'aggravation des douleurs.

Cette étude suggère que les symptômes douloureux de l'endométriose diminuent après 12 mois de régime sans gluten, sans qu'aucune explication scientifique n'ait été donnée sur le mécanisme d'action du gluten dans l'expression des symptômes de l'endométriose.

Il est vrai que le témoignage, de toutes ces femmes se sentant mieux suite à l'arrêt de consommation de gluten, doit nous interroger et peut représenter une piste de recherche, mais, en l'état, ne peut certainement pas être retenu comme preuve avérée.

A l'heure actuelle, nous manquons d'études scientifiques ayant un niveau de preuve suffisant pour confirmer, sans nul doute, les bienfaits d'un régime sans gluten sur des pathologies comme l'endométriose.

D'autres études sont, donc, nécessaires afin de déterminer l'imputabilité ou non du gluten dans ces diverses pathologies.

Il est donc important de garder un œil critique lors de la lecture des études scientifiques actuelles et de se méfier des conclusions d'études, parfois trompeuses, relayées sans prudence, par des personnes peu critiques ou peu objectives.

4 LE RÔLE DU PHARMACIEN ET CONSEILS À L'OFFICINE

4.1 Prise en charge du patient allergique

Devant un patient présentant des symptômes évocateurs d'une réaction allergique, le pharmacien pourra lui conseiller la prise d'un antihistaminique.

En cas de réactions récurrentes, le pharmacien pourra l'orienter vers son médecin et commencer un interrogatoire visant à rechercher la présence d'un allergène dans son environnement.

4.2 Prise en charge du patient intolérant au gluten

Le pharmacien d'officine doit adapter son conseil à la maladie chronique de chaque patient.

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans la prise en charge des patients atteints de la maladie cœliaque.

En effet, il a un rôle complémentaire dans l'accompagnement des malades cœliaques puisqu'il va les aider à mieux comprendre leur maladie et à améliorer leur qualité de vie, en leur rappelant l'importance de l'éviction de certains aliments et de certains médicaments.

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité. Il pourra suivre et encourager les patients à bien respecter leur régime sans gluten ; ce qui est primordial dans le cadre de cette maladie. De par sa solide formation scientifique, ses connaissances et son esprit critique, il pourra conseiller objectivement les patients déconcertés par la diversité des informations fournies par les médias et les réseaux sociaux.

C'est pourquoi, il est très important que les patients cœliaques informent leur pharmacien de leur pathologie chronique, afin que celui-ci puisse jouer son rôle de conseil et s'assurer de l'absence de gluten lors de la délivrance de médicaments sur ordonnance ou de médicaments conseils.

Le professionnel de santé expliquera aux patients cœliaques, s'ils n'en ont pas déjà été informés, qu'il existe une prise en charge par la Sécurité Sociale d'une partie de leur dépense pour des aliments sans gluten.

De par sa formation continue, il pourra aussi les informer des avancées thérapeutiques, des nouvelles réglementations, des différentes associations, telles que l'Association Française Des Intolérants Au Gluten (AFDIAG), qui sont des aides précieuses pour les patients puisqu'elles mettent à leur disposition des brochures, des informations, des listes d'aliments autorisés et interdits pour leur pathologie.

4.3 Prise en charge du patient sensible au gluten non cœliaque

Face aux patients se posant des questions sur l'éviction du gluten de leur alimentation, le pharmacien devra toujours leur recommander de ne pas arrêter le gluten sans un avis médical. Cela pourrait rendre, par la suite, le diagnostic de la maladie cœliaque plus difficile, voire impossible.

Le pharmacien pourra les informer qu'il existe un autotest rapide et facile à réaliser aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, le Biocard celiac test®, disponible en pharmacie, qui leur permettra de savoir s'ils ont une réelle intolérance au gluten.

4.4 Excipients à base de gluten

L'**amidon de blé** fait partie de la liste des excipients à effet notoire.

Un excipient est une substance inactive, autre que le principe actif, présente dans les médicaments, cosmétiques ou aliments, et qui va conférer au produit final des qualités de stabilité, forme, dissolution, ciblage, goût, couleur, esthétique...

Même si l'apport en gluten dans une forme galénique est « relativement faible », il peut gêner les patients les plus sensibles.

Or, cet excipient n'est pas toujours indiqué de façon compréhensible dans la composition. Et, la provenance n'est pas toujours précisée.

Afin d'éviter une délivrance inadaptée, il ne faudra pas délivrer de médicaments dont la composition contient un des noms suivants :

- amidon de blé, amidon de seigle, amidon d'orge, amidon d'avoine
- son de blé, son d'avoine, son d'orge
- farine de blé, farine de seigle, farine d'orge
- farine enrichie
- froment
- fécule (si la provenance n'est pas précisée)
- huile de germe de blé
- protéines végétales
- dextrine
- lecithines (si de source inconnue ou provenant d'une céréale à éviter)
- levure artificielle, levure chimique, levure de bière (les levures pouvant être cultivées sur de l'amidon d'une céréale contenant du gluten)
- maltose (sucre obtenu par l'hydrolyse d'un amidon pouvant provenir du blé ou d'une autre source de gluten)
- maltodextrine
- malt
- arômes (s'il n'est pas précisé)
- gélifiants (si l'origine n'est pas précisée)
- liant protéique

Pour rappel, la réglementation impose que, lorsqu'il est noté « amidon » ou « amidon modifié » sans précision, il s'agisse d'amidon exempt de gluten.

4.5 Délivrance de médicaments conseils

Lors de la délivrance de produits conseils, par exemple suite à une demande au comptoir par un patient d'un traitement pour un rhume, une toux, ou encore des maux de ventre..., le pharmacien devra s'assurer que le patient ne présente pas d'allergie connue ou d'intolérance.

Si le patient est intolérant au gluten, le professionnel de santé devra s'assurer que les médicaments conseils qu'il délivre n'en contiennent pas.

Pour exemple, il est à noter que des médicaments couramment délivrés, tels le Doliprane® 500 mg en comprimés sécables, le Dolirhume® en comprimés et le Dolirhumepro® en comprimés, sont contre-indiqués en cas de maladie cœliaque.

Les Doliprane® (500mg et 1000mg) sous forme de comprimés effervescents, de poudre ou de gélules, sont toutefois autorisés, de même que le Doliprane® 1000mg en comprimés sécables.

La galénique est ainsi importante à prendre en compte. Pour autres exemples, le Spasfon® 80mg en comprimés est contre-indiqué en cas d'intolérance au gluten, tandis que le Spasfon® 80mg sous forme lyophilisée est délivrable.

Le pharmacien d'officine pourra aussi orienter le patient vers d'autres alternatives thérapeutiques comme l'homéopathie, l'aromathérapie ou la phytothérapie.

Il semble que l'homéopathie et les huiles essentielles ne présentent pas de spécialités à base de gluten.

Concernant la phytothérapie, il faudra étudier les compositions des spécialités au cas par cas.

4.6 Les produits cosmétiques et diététiques

Les produits cosmétiques comme le maquillage avec notamment les rouges à lèvres peuvent contenir des traces de gluten dans leur composition.

Le pharmacien pourra mettre en garde les patients et les orienter vers d'autres produits, si nécessaire.

Pour toute information complémentaire, il pourra se renseigner auprès du laboratoire.

Il en va de même lors de la délivrance des produits diététiques et des compléments nutritionnels hypercaloriques et hyperprotéinés, tels que Clinutren®, Fortimel®, Delical®.

De nombreux produits de ces différentes marques ne contiennent pas de gluten. Il convient de bien lire leur composition avant de les délivrer.

Afin de faciliter la lecture de la composition des compléments nutritionnels, certaines marques comme Clinutren® spécifient très clairement et en caractère gras la mention « sans gluten », à la fin de la composition de leurs produits.

4.7 Délivrance de médicaments sur ordonnance

Lors de la délivrance de médicaments prescrits sur une ordonnance, le pharmacien devra s'assurer que les médicaments prescrits ne contiennent pas de gluten, s'il sait que le patient y est intolérant.

Pour s'aider, il pourra se référer au site internet « Thériaque ». Le professionnel de santé pourra sélectionner « gluten » dans l'onglet excipient et obtenir ainsi la liste des médicaments en contenant.

Depuis 1999, le pharmacien a un droit de substitution des médicaments princeps, par leur équivalent en générique.

C'est pourquoi, le malade cœliaque doit toujours veiller à signaler sa pathologie à son médecin et à son pharmacien afin d'éviter certaines substitutions inadaptées.

En effet, certains génériques possèdent comme excipient du gluten alors que leur princeps n'en contient pas, et inversement.

4.8 Suivi du traitement du patient

Le pharmacien pourra activer le Dossier Pharmaceutique (DP) du patient, permettant ainsi un meilleur suivi du traitement. Le DP permet aux professionnels de santé, disposant de la carte vitale du patient, de connaître, sauf en cas d'opposition spécifique du patient lors des précédentes dispensations, l'intégralité des médicaments délivrés au cours des 4 derniers mois, remboursables ou non, prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien, quelque soit le lieu des précédentes dispensations.

Le DP peut, par exemple, permettre au pharmacien de connaître le laboratoire de génériques auquel le patient est habitué.

Aussi, la plupart des logiciels de gestion d'officine possèdent un onglet « allergie » au niveau de la fiche du patient. Lorsqu'il est renseigné, une alerte apparaît à l'écran dès qu'un produit contenant l'allergène est sur le point d'être délivré.

Ceci représente une bonne aide pour le pharmacien et évitera une délivrance inappropriée de spécialités à base de gluten.

CONCLUSION

Le gluten correspond à un ensemble de protéines présentes dans toutes les céréales, qui constituent une source importante de l'alimentation humaine moderne. Ces protéines diffèrent par leur nature et leur quantité dans les différentes céréales et ne génèrent pas, toutes, des peptides immunotoxiques. C'est pour cela que le riz, le maïs, le sorgho sont abusivement qualifiés de « sans gluten ». A l'heure actuelle, et pour simplifier son usage, le terme « gluten » est utilisé pour désigner les prolamines responsables de pathologies chez les sujets génétiquement prédisposés. On parle, donc, de gluten pour le blé, le seigle et l'orge. L'ingestion d'aliments en contenant est reconnue comme étant la cause de plusieurs pathologies mettant en jeu des mécanismes physiopathologiques variés, dont l'hypersensibilité au gluten, mais surtout la maladie cœliaque qui est de loin la plus invalidante. La maladie cœliaque a longtemps été sous-diagnostiquée. Au cours de ces dernières années, la prévalence de cette maladie a été revue à la hausse et est actuellement de 1 individu sur 100 à 1 individu sur 300 en Europe et aux États-Unis. Les connaissances sur cette pathologie ont fortement progressé et son diagnostic devient de plus en plus facile grâce aux méthodes standardisées. Malgré cela, une majorité de patients restent ignorants de leur état du fait de symptômes atypiques, voire absents. Actuellement, le seul traitement de la maladie cœliaque est le régime sans gluten. Enfin, une nouvelle entité, la sensibilité au gluten non cœliaque, est elle aussi de plus en plus souvent évoquée. Son traitement reposerait également sur la suppression totale du gluten de l'alimentation. Le diagnostic de la sensibilité au gluten non cœliaque est mal défini et serait un diagnostic d'exclusion face à des dépistages négatifs de la maladie cœliaque et de l'allergie au blé et une symptomatologie améliorée par un régime sans gluten.

Dans l'attente d'autres alternatives au régime strict d'exclusion du gluten, il est important que les professionnels de santé ainsi que la famille accompagnent le patient. Ce régime très astreignant nécessite des explications claires et détaillées. Le pharmacien se doit de rappeler au patient qu'un suivi médical et diététique régulier est primordial. Pour une prise en charge optimale de la maladie, la collaboration des professionnels de santé est donc essentielle.

Le régime sans gluten dépasse le cadre des intolérants et des hypersensibles au gluten. Nous avons essayé d'étudier ce phénomène auquel nous assistons actuellement : l'émergence de la tendance du « sans gluten ».

En effet, la part de marché du « sans gluten » est en constante augmentation. Initialement élaborés pour les malades cœliaques, ces aliments sont aujourd'hui consommés majoritairement par des personnes saines, désireuses d'améliorer leur santé en contrôlant leur alimentation et influencées par des idées reçues sur les bienfaits des régimes sans gluten, jamais prouvées, mais fortement relayées par les médias, au travers notamment de personnalités (sportifs, acteurs ...). Il est difficile d'expliquer l'engouement pour ces produits plus coûteux et pas toujours équilibrés, cette tendance du « sans gluten » restant une énigme pour de nombreux médecins et nutritionnistes, devant le manque cruel de preuves scientifiques.

Notons que les médias, les industriels ainsi que les scandales alimentaires participent également à la croissance de ce phénomène de mode.

Les professionnels de santé appellent à la méfiance face à ces nouveaux régimes d'exclusion et rappellent qu'il n'a jamais été démontré, sur le plan scientifique, que le gluten, base de notre alimentation depuis des millénaires, soit néfaste chez les sujets sains. Eliminer le gluten de son alimentation en cas de troubles digestifs ou extradiigestifs peut être envisageable après consultation préalable de son médecin, qui pourra demander un dépistage sérologique de la maladie cœliaque. En effet, si le régime sans gluten est déjà commencé, le diagnostic de la maladie cœliaque est, par la suite, compromis.

Le rôle du pharmacien est prépondérant. En première ligne, avant le médecin, il est celui auprès de qui le patient peut confier l'existence de signes digestifs ou autres, et évoquer son intérêt pour les régimes sans gluten. Le pharmacien pourra alors conseiller, expliquer ce qu'est le gluten et les pathologies qui lui sont associées, et orienter ou non le patient vers son médecin ou une consultation en diététique. Enfin, il aura également un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de maladie chronique en s'assurant de la bonne cohérence du traitement.

De plus, plusieurs scientifiques pensent que le gluten serait incriminé à tort et s'interrogent sur le rôle des FODMAPs (acronyme anglais regroupant cinq catégories de sucres) présents dans divers aliments, tels que les végétaux, les céréales, les produits laitiers ou encore les édulcorants. Il aurait ainsi été démontré qu'un régime pauvre en FODMAPs diminuerait les symptômes des personnes se disant sensibles au gluten, quelle que soit la quantité de gluten ingérée, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives.

Bibliographie

- 1-Malamut G, Cellier C, Maladie cœliaque, Rev med interne, 2010 ; 31(6):428-33
- 2-www.saintcyrsousdourdan.files.wordpress.com consulté le 12 septembre 2018
- 3-Tiwari U, Cummins E, Meta-analysis of the effect of β -glucan intake on blood cholesterol and glucose levels, Nutrition., 2011 ; 27(10):1008-16
- 4-Arena MP, Caggianiello G, Fiocco D, Russo P, Torelli M, Spano G, Capozzi V, Barley β -glucans-containing food enhances probiotic performances of beneficial bacteria, Int J Mol Sci., 2014 ; 15(2):3025-39
- 5-Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, Kosma VM, Järvinen RM, Uusitupa MI, Julkunen RJ, A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease, N Engl J Med, 1995; 333(16):1033-7
- 6-Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Mäki M, Heikkinen M, Uusitupa MI, No harm from five year ingestion of oats in celiac disease, Gut., 2002 ; 50(3):332-5
- 7-www.canada.ca/fr/sante-canada.html (santé canada) consulté le 18 octobre 2018
- 8-www.celiac.ca (Canadian celiac association) consulté le 18 octobre 2018
- 9-Hernando A, Mujico JR, Mena MC, Lombardía M, Méndez E, Measurement of wheat gluten and barley hordeins in contaminated oats from Europe, the United States and Canada by sandwich R5 ELISA, Eur J Gastroenterol Hepatol., 2008 ; 20(6):545-54
- 10-Jenkins AL, Jenkins DJ, Zdravkovic U, Würsch P, Vuksan V, Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucane fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes, Eur J Clin Nutr., 2002 ; 56(7):622-8
- 11-Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM, Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan : a meta-analysis of randomized controlled trials, Am J Clin Nutr., 2014 ; 100(6):1413-21
- 12- Bouquelet S, www.biochim-agro.univ-lille1.fr/proteines consulté le 18 octobre 2018
- 13-Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C, Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science., 2002 ; 297(5590):2275-9
- 14-Samsel A, Seneff S, Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance. Interdiscip Toxicol, 2013 ; 6(4):159-84
- 15- Kumar J, Kumar M, Pandey R, Chauhan NS, Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease, J Food Sci., 2017 ; 82(2):270-277

- 16-** Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A, Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity, *Nutrients.*, 2015 ; 7(3):1565-76
- 17-** Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, Drago S, Congia M, Fasano A, Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function, *Gut.*, 2003 ; 52(2):218-23
- 18-** Fasano A, Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases, *Ann N Y Acad Sci.*, 2012 ; 1258:25-33
- 19-** Commission Européenne, CE N°41/2009 (Réglementation européenne de la Commission du 20 janvier 2009 relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten)
- 20-** AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten), www.afdiag.fr , logo certifié sans gluten consulté le 15 octobre 2018
- 21-** www.afdiag.fr/intolerance-au-gluten/vie-pratique/remboursement/ consulté le 15 octobre 2018
- 22-** Rewers M, Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology.*, 2005 ; 128: S47-S51
- 23-** Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE, The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol.*, 2012 ; 107(10):1538-44
- 24-** Farrell RJ, Kelly CP, Celiac sprue, *N Engl J Med.*, 2002 ; 346 : 180-188
- 25-** Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2007 ; 26: 1217-25
- 26-** Lionetti E, Catassi C, News clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, and treatment. *Int Rev Immunol.*, 2011 ; 30: 219-31
- 27-** www.fmcgastro.org-Maladie cœliaque : de l'enfance à l'âge adulte consulté le 17 octobre 2018
- 28-** Meresse B, Malamut G, Cellier C, Cerf-Bensussan N, La maladie cœliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T, *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 2006 ; 13(3):223-235
- 29-** Malamut G, Verkarre V, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Lymphocytes intra-épithéliaux : impact en gastroentérologie, *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 2012 ; 19(5):329-336

- 30-**Godat S, Velin D, Schoepfer AM, Maillard MH, Aubert V, Nydegger A, Maladie coeliaque : état des lieux, Rev Med Suisse., 2013 ; 396: 1584-1589
- 31-**Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, Howson JM, Stevens H, McManus R, Wijmenga C, Heap GA, Dubois PC, Clayton DG, Hunt KA, Van Heel DA, Todd JA, Shared and distinct genetic variants in type I diabetes and celiac disease. N Engl J Med, 2008 ; 359: 2767-2777
- 32-** www.santedoc.com/maladies/dermatoses/dermatite-herpetiforme consulté le 15 octobre 2018.
- 33-**www.orphanet.net : dermatite herpétiforme consulté le 25 septembre 2018
- 34-**HAS (Haute Autorité de Santé), Maladie bulleuses auto-immunes Dermatite herpétiforme, 2011
- 35-**www.orpha.net : déficit en immunoglobuline A consulté le 25 septembre 2018
- 36-**Prause C, Ritter M, Probst C, Daehnrich C, Schlumberger W, Komorowski L, Lieske R, Richter T, Hauer AC, Stern M, Uhlig HH, Laass MW, Zimmer KP, Mothes T, Antibodies again deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2009 ; 49 : 52-58
- 37-**www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ac-antitransglutaminase-tissulaire consulté le 20 octobre 2018
- 38-**HAS (Haute Autorité de Santé), Recherche d'anticorps dans la maladie cœliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten, 2007
- 39-**HAS (Haute Autorité de Santé), Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ? Mise à jour en juin 2008
- 40-**www.autotestsante.com consulté le 20 octobre 2018
- 41-**www.augurix.com/simtomax consulté le 20 octobre 2018
- 42-**Mooney PD, Kurien M, Sanders DS, Sintomax, a novel point of care test for coeliac disease, Expert Opin Med Diagn, 2013 ; 7(6) : 645-51
- 43-**Mooney PD, Wong SH, Johnston AJ, Kurien M, Avgerinos A, Sanders DS, Increased detection of celiac disease with measurement of deamidated gliadin peptide antibody before endoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015 ; 13(7):1278-1284
- 44-**Benkebil F, Combescure C, Anghel SI, Besson Duvanel C, Schäppi MG, Diagnostic accuracy of a new point of care screening assay for celiac disease, World J Gastroenterol., 2013 ; 21; 19(31):5111-7
- 45-** www.augurix.com/simtomax consulté le 20 octobre 2018
- 46-**Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, Atlas of Gastrointestinal Endoscopy & Endoscopic Biopsies, American Registry of Pathology ; Washington DC, 2000 ; 449p, p.177

47-Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, Atlas of Gastrointestinal Endoscopy& Endoscopic Biopsies, American Registry of Pathology, Washington DC, 2000 ; 449p, p.214

48-www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceeliac-disease/ceeliac-disease consulté le 20 octobre 2018

49-Bonamico M, Nenna R, Montuori M, Luparia RP, Turchetti A, Mennini M, Lucantoni F, Masotti D, Magliocca FM, Culasso F, Tiberti C, First salivary screening of celiac disease by detection of anti-transglutaminase autoantibody radioimmunoassay in 5000 Italian primary schoolchildren, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2011 ; 52(1):17-20

50-Chambron E, Intolérance au gluten : nouveautés et aspects pratiques, *Information Diététiques*, 2010 ; 4 : 24-30

51-Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, Ocmant A, Velly C, Colombel JF, Matuchansky C, Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease, *Am J Gastroenterol.*, 2003 ; 98(5):1079-87

52- www.afdiag.fr/dietetique/généralités consulté le 20 octobre 2018

53-Lohi S, Mäki M, Montonen J, Knekt P, Pukkala E, Reunanen A, Kaukinen K, Malignancies in cases with screening-identified evidence of celiac disease: a long-term population- based cohort study, *Gut*, 2009 ; 58(5):643-7

54- www.alig.lu (Association luxembourgeoise des intolérants au gluten) consulté le 20 octobre 2018

55- www.monobjetconnecte.eu/nima-detection-gluten-aliment consulté le 20 octobre 2018

56-www.stuffi.fr/enfin-objet-connecte-pour-detecter-gluten consulté le 20 octobre 2018

57-Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition : Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2008 ; 46(1):99-110

58-www.uofa.ualberta.ca/news-and-events/newsarticles/2015/july/cracking-gluten-intolerance consulté le 20 octobre 2018

59-Gujral N, Suh JW, Sunwoo HH, Effect of anti-gliadin IgY antibody on epithelial intestinal integrity and inflammatory response induced by gliadin, *BMC Immunol.*, 2015 ; 9:16-41

60- Rashtak S, Murray JA, Review article: coeliac disease, new approaches to therapy, *Aliment Pharmacol Ther*, 2012 ; 35:768-81

61- Hoffmanová I, Sánchez D. [Non-celiac gluten sensitivity], *Vnitr Lek.*, 2015 ; 61(3):219-27

- 62-**Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR, Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease : a double-blind randomized placebo-controlled trial, *Am J Gastroenterol.*, 2011 ; 106(3):508-14
- 63-**Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR, No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates, *Gastroenterology.*, 2013 ; 145(2):320-8
- 64-**Lis DM, Stellingwerff T, Shing CM, Ahuja KD, Fell JW, Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in non celiac athletes, *Int J Sport Nutr Exerc Metab.*, 2015 ; 25(1):37-45
- 65-**Mancini LA, Trojian T, Mancini AC, Celiac disease and the athlete, *Curr Sports Med Rep.*, 2011 ; 10(2):105-8
- 66-**Koikawa N, Aoki E, Suzuki Y, Sakuraba K, Nagaoka I, Aoki K, Shimmura Y, Sawaki K, Wheat gluten hydrolysate affects race performance in the triathlon, *Biomed Rep.*, 2013 ; 1(4):646-650
- 67-**www.businessscoot.com/fr/page/le-marche-des-aliments-sans-gluten consulté le 20 octobre 2018
- 68-**Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM, Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? , *Minerva Chir.*, 2012 ; 67(6):499-504
- 69-** Fredot E, Régime, TEC et DOC (Lavoisier), Paris, 2011, 272p

Notice à destination du médecin pour remplir le protocole de soins

Articles L. 324-1, L. 160-14-3° et 4° et D. 160-4 du code de la sécurité sociale

Il vous appartient d'obtenir l'accord de votre patient pour rédiger et adresser les 4 volets de ce protocole au service médical.

- Les **deux premiers volets** comportent les éléments médicaux du protocole.
- Le **volet 3**, que vous devrez remettre à votre patient, après avis du service médical, est destiné à son information et à son usage. Ce volet peut être complété par toute information portant sur le diagnostic que vous jugeriez nécessaire de lui apporter. Vous pouvez aussi modifier ou adapter les critères diagnostiques.
- Le **volet 4** permet le versement de votre rémunération dans les situations prévues par la réglementation.

Les affections de longue durée exonérantes

Votre patient peut bénéficier de l'**exonération du ticket modérateur** s'il est reconnu atteint :

- d'une des affections, comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, inscrites sur la liste figurant à l'article D. 160-4 précité et répondant aux critères médicaux définis aux annexes de cet article,
- d'une affection non inscrite sur cette même liste, mais comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse (ALD hors liste),
- de plusieurs affections caractérisées entraînant un état pathologique invalidant pour lequel des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois sont nécessaires (polypathologie invalidante).

L'exonération du ticket modérateur est également possible pour :

- les enfants atteints de surdité bilatérale profonde (article L. 160-14-6°),
- le diagnostic et le traitement de la stérilité (article L. 160-14-12°),
- les soins aux mineurs victimes de sévices sexuels (article L. 160-14-15°).

Important : seuls les actes et les prestations nécessités par le traitement de l'affection, dans le cadre des recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de Santé, font l'objet d'une suppression ou limitation de la participation financière de l'assuré(e).

Sont exclus du bénéfice de l'exonération du ticket modérateur les éléments mentionnés dans la partie "Observations du service médical" ainsi que les soins sans rapport avec l'affection de longue durée.

Les affections de longue durée non exonérantes

Les affections de longue durée non exonérantes peuvent faire l'objet du présent protocole de soins.

Comment remplir les volets médicaux ?

- Les affections de longue durée inscrites sur la liste figurant à l'article D. 160-4 du code de la sécurité sociale font l'objet d'une **déclaration simplifiée** : ainsi, seuls le **diagnostic précis** et la **date de début de l'affection** sont à renseigner.

Important : l'insuffisance respiratoire chronique grave et les maladies métaboliques héréditaires, bien que figurant sur la liste des ALD mentionnée ci-dessus, doivent faire l'objet d'une déclaration argumentée telle que décrite ci-après.

- Pour les autres affections de longue durée, une **déclaration argumentée** est à remplir : le **diagnostic précis**, confirmé par les **arguments cliniques** et par les **résultats des examens complémentaires** ainsi que le **plan de soins**, que vous envisagez pour votre patient.

Concertation entre le service médical et le médecin

En cas de :

- désaccord sur tout ou partie de vos propositions, cela est noté dans la partie "observations du service médical",
- nécessité d'informations supplémentaires, le protocole vous est renvoyé accompagné d'une fiche de concertation (réf. S3502) sur laquelle le médecin conseil pose ses questions. Le protocole ainsi que la fiche complétée par vos soins doivent être adressés au service médical le plus rapidement possible.

Notice à destination du patient pour l'usage du protocole de soins

Articles L. 324-1, L. 160-14-3° et 4° et D. 160-4 du code de la sécurité sociale

Votre information et celle des médecins que vous consultez

A la suite de la demande effectuée par votre médecin et avec votre accord, l'assurance maladie a reconnu que vous êtes atteint(e) d'une affection de longue durée exonérant du ticket modérateur ou que votre état de santé nécessite des soins continus d'une durée prévisible de six mois ou plus. Votre médecin vous a remis le volet 3 de cet imprimé pour vous informer sur les conditions de prise en charge de votre maladie et vous permettre de le présenter aux médecins que vous serez amené(e) à consulter.

Cet imprimé précise, pour ces situations, le **traitement que vous devez suivre, les examens complémentaires** ainsi que le **suivi** envisagé par votre médecin.

Une notification vous sera adressée par votre organisme d'assurance maladie vous précisant dans quelles conditions votre affection sera prise en charge.

Quelques informations concernant les affections de longue durée

En cas d'affection de longue durée exonérant du ticket modérateur ou de soins continus supérieurs à six mois, votre médecin détermine le traitement que vous devez suivre.

Pour continuer à bénéficier des prestations vous devez :

- suivre les traitements et les mesures de toute nature prescrits par votre médecin,
- vous soumettre aux visites médicales et différents contrôles organisés par votre organisme d'assurance maladie,
- vous abstenir de toute activité non autorisée,
- accomplir les exercices ou travaux prescrits en vue de favoriser votre rééducation ou votre reclassement professionnel.

Attention : le service médical peut, à tout moment, émettre un avis sur les éléments d'ordre médical qui commandent l'attribution et le service de l'ensemble des prestations de l'assurance maladie.

Quelques informations concernant les affections de longue durée exonérant du ticket modérateur

Vous avez été reconnu(e) atteint(e) d'une affection de longue durée exonérante. Pour bénéficier de la prise en charge du ticket modérateur, vous devez présenter le volet 3 du protocole de soins à chaque médecin que vous consultez. Le médecin doit attester qu'il en a pris connaissance et que ses prescriptions figurant sur l'ordonnance prévue à l'article R.161-45 (ordonnance bizonne) sont conformes au protocole.

Seuls les actes et les prestations en rapport avec l'affection de longue durée sont exonérés du ticket modérateur.

Les actes et les prestations mentionnés dans la partie "Observations du service médical" ainsi que les soins sans rapport avec l'ALD ne sont pas exonérés du ticket modérateur.

Recommandation importante :

n'oubliez pas de présenter ce protocole à tout médecin consulté.

Personne recevant les soins

• Identification de la personne recevant les soins

Nom et prénom :

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

Adresse :

Code postal Commune :Numéro d'immatriculation *(si ce numéro n'est pas connu, remplissez la ligne suivante)*Date de naissance de la personne recevant les soins

• Identification de l'assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

Nom et prénom de l'assuré(e) :

*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*Numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

Affection(s) de longue durée sur liste à déclaration simplifiée *(voir notice)*

L'état de santé de mon patient répond aux critères d'admission ou de prolongation.

Le plan de soins respecte les recommandations de bonne pratique établies par la Haute Autorité de Santé.

Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande

date(s) de début

▶	<input type="text"/>
▶	<input type="text"/>
▶	<input type="text"/>

Autre(s) affection(s) de longue durée *(voir notice)*

 1 - Autre(s) ALD sur liste 2 - Affection(s) hors liste ou polyopathie invalidante 3 - ALD non exonérante(s)Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande *(à compléter pour les situations 1, 2 et 3)*

date(s) de début

▶	<input type="text"/>
▶	<input type="text"/>
▶	<input type="text"/>

4 - Enfant atteint de surdité bilatérale profonde

5 - Diagnostic et traitement de la stérilité

6 - Enfant mineur victime de sévices sexuels

Critères diagnostiques et plan de soins prévu *(à compléter pour les situations 1 à 6)*

(à compléter pour les situations 1 à 6)

Observations du service médical

Protocole valable jusqu'au

Identification du médecin et de la structure dans laquelle il exerce

Nom :

Prénom :

Identifiant *(n° RPPS)* *(raison sociale du cabinet, de l'établissement,
du centre de référence et adresse)*N° de la structure *(AM, Finess ou Siret)* Protocole établi le

Signature :

Cachet du service médical

Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir des avantages indus (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du code pénal).

En outre, l'inexactitude, le caractère incomplet des déclarations ou l'absence de déclaration d'un changement de situation dans le but d'obtenir le versement de prestations indues, peuvent faire l'objet d'une pénalité financière en application de l'article L. 114-17-1 du code de la sécurité sociale.

Personne recevant les soins

• Identification de la personne recevant les soins

Nom et prénom :

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

Adresse :

Code postal Commune :Numéro d'immatriculation *(si ce numéro n'est pas connu, remplissez la ligne suivante)*Date de naissance de la personne recevant les soins

• Identification de l'assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

Nom et prénom de l'assuré(e) :

*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*Numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

Affection(s) de longue durée sur liste à déclaration simplifiée (voir notice)

L'état de santé de mon patient répond aux critères d'admission ou de prolongation.

Le plan de soins respecte les recommandations de bonne pratique établies par la Haute Autorité de Santé.

Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande

date(s) de début

▶	<input type="text"/>
▶	<input type="text"/>
▶	<input type="text"/>

Autre(s) affection(s) de longue durée (voir notice)

 1 - Autre(s) ALD sur liste 2 - Affection(s) hors liste ou polyopathie invalidante 3 - ALD non exonérante(s)

Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande (à compléter pour les situations 1, 2 et 3)

date(s) de début

▶	<input type="text"/>
▶	<input type="text"/>
▶	<input type="text"/>

 4 - Enfant atteint de surdité bilatérale profonde 5 - Diagnostic et traitement de la stérilité 6 - Enfant mineur victime de sévices sexuels

Critères diagnostiques et plan de soins prévu (à compléter pour les situations 1 à 6)

<input type="text"/>

Observations du service médical

Protocole valable jusqu'au

Identification du médecin et de la structure dans laquelle il exerce

Nom :

Prénom :

Identifiant (n° RPPS) *(raison sociale du cabinet, de l'établissement,
du centre de référence et adresse)*N° de la structure (AM, Finess ou Siret) Protocole établi le

Signature :

Cachet du service médical

Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir des avantages indus (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du code pénal).

En outre, l'inexactitude, le caractère incomplet des déclarations ou l'absence de déclaration d'un changement de situation dans le but d'obtenir le versement de prestations indues, peuvent faire l'objet d'une pénalité financière en application de l'article L. 114-17-1 du code de la sécurité sociale.

Personne recevant les soins

• Identification de la personne recevant les soins

Nom et prénom :

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

Adresse :

Code postal Commune :

Numéro d'immatriculation

*(si ce numéro n'est pas connu, remplissez la ligne suivante)*Date de naissance de la personne recevant les soins • Identification de l'assuré(e) *(à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))*

Nom et prénom de l'assuré(e) :

*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*Numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

Information(s) concernant la(les) maladie(s)

(à remplir par le médecin, après l'accord du malade (article R. 4127-35 du code de la santé publique))

Observations du service médical

- ▶ **POUR BENEFCIER DES PRESTATIONS DEMANDEES, VOUS DEVEZ SUIVRE LES TRAITEMENTS ET MESURES DE TOUTE NATURE PRESCRITS PAR VOTRE MEDECIN (cf. notice au verso).**
- ▶ **N'oubliez pas de présenter ce document à tout médecin consulté.**

Critères diagnostiques et plan de soins prévu

Protocole valable jusqu'au

Identification du médecin et de la structure dans laquelle il exerce

Nom :

(raison sociale du cabinet, de l'établissement, du centre de référence et adresse)

Prénom :

Identifiant (n° RPPS)

N° de la structure (AM, Finess ou Siret)

Protocole établi le

Signature :

Cachet du service médical

Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir des avantages indus (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du code pénal).

En outre, l'inexactitude, le caractère incomplet des déclarations ou l'absence de déclaration d'un changement de situation dans le but d'obtenir le versement de prestations indues, peuvent faire l'objet d'une pénalité financière en application de l'article L. 114-17-1 du code de la sécurité sociale.

Protocole de soins

Demande de rémunération

Personne recevant les soins

• Identification de la personne recevant les soinsNom et prénom :
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

Adresse :

Code postal : Commune :

Numéro d'immatriculation

(si ce numéro n'est pas connu, remplissez la ligne suivante)

Date de naissance de la personne recevant les soins

• Identification de l'assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))Nom et prénom de l'assuré(e) :
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

Numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

Demande de rémunération

• Rappel des situations ouvrant droit à rémunération du protocole :

- ① soins pour affection de longue durée non exonérante du ticket modérateur
- ② soins ouvrant droit à l'exonération du ticket modérateur pour les enfants de moins de seize ans
- ③ soins ouvrant droit à l'exonération du ticket modérateur pour le diagnostic et le traitement de la stérilité

• Règlement

Lors de la première demande de remboursement par virement à un compte postal, bancaire ou de caisse d'épargne, ou en cas de changement de compte, veuillez joindre le relevé d'identité (IBAN) correspondant.

Attestation à compléter par le service médical

Le service médical atteste que le médecin identifié ci-dessous a établi un protocole dans l'une des situations prévues au :

- ①
- ②
- ③

Date

Identification du médecin et de la structure dans laquelle il exerce

Nom :

Prénom :

Identifiant (n° RPPS)

*(raison sociale du cabinet, de l'établissement,
du centre de référence et adresse)*

N° de la structure (AM, Finess ou Siret)

Cachet du service médical

Protocole établi le : Signature :

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

coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits

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

BIOCARD™ Celiac Test

15.12.2011

Biocard™ Celiac Test est un test à faire chez soi, rapide, simple et fiable pour la détection des anticorps IgA anti-transglutaminase associés à la maladie coeliaque à partir d'une goutte de sang

REF 3-028-200

Lisez attentivement la notice d'utilisation avant de faire le test. Pour réaliser le **Biocard™ Celiac Test**, vous aurez également besoin d'une montre. Faites le test dans un endroit bien éclairé.

PRINCIPE DU TEST

La maladie coeliaque est un important désordre gastro-intestinal qui peut causer une gamme étendue de symptômes cliniques tels que diarrhée, distension abdominale, perte de poids, malnutrition et problèmes de peau dus à l'intolérance permanente au gluten, un mélange complexe des protéines de stockage présentes dans le blé, l'orge et le seigle. En suivant un régime sans gluten, ces symptômes peuvent être évités.

Le test **Biocard™ Celiac Test** est un test à faire chez soi, rapide, simple et fiable pour la détection des anticorps IgA antitransglutaminase associés à la maladie coeliaque à partir d'une goutte de sang.

Le test **Biocard™ Celiac Test** peut être utilisé comme une aide au diagnostic de la maladie coeliaque mais le diagnostic final doit être confirmé par un médecin. Pendant un régime alimentaire sans gluten, le niveau d'auto-anticorps de la maladie coeliaque va diminuer. La quantité d'anticorps de la maladie coeliaque deviendra indétectable au plus tard 6 mois après un changement de régime.

Par conséquent, vous aurez un résultat de test négatif si vous suivez un régime sans gluten. Ainsi le **Biocard™ Celiac Test** est un bon outil pour surveiller l'effet d'une alimentation sans gluten.

Un régime alimentaire sans gluten ne devra être commencé que sur les instructions d'un médecin.

Le test nécessite seulement 1 goutte (10µl) de sang prélevée à l'extrémité d'un doigt et il peut être effectué et évalué en environ 5 minutes. Le prélèvement est pratiquement indolore.

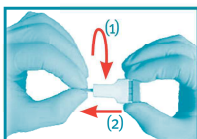
CONTENU

- 1 pochette en aluminium contenant un boîtier test, une pipette et un sachet dessiccant
- 1 lancette stérile (CE 0344)
- 1 tube plastique contenant un petit tube capillaire en verre de 10 microlitres
- 1 lingette imbibée d'alcool
- 1 pansement
- 1 flacon clair contenant 0,5 ml de liquide de dilution pour l'échantillon
- 1 mode d'emploi.

MODE D'EMPLOI

Le matériel requis pour le test doit être stocké à température ambiante. Avant de prendre l'échantillon de sang, préparez tous les constituants du test comme la lancette, la lingette imbibée d'alcool, le pansement. Ouvrez le tube en plastique à fond conique et enlevez précautionneusement le petit tube capillaire en verre. Ouvrez le flacon contenant le liquide en dévissant le bouchon et le placer verticalement dans l'orifice situé à l'arrière de la boîte.

- ① Tourner le capuchon protecteur coloré de 2 tours complets.



- ② Tirer sur le capuchon coloré pour l'enlever.

- ③ Massez doucement le bout du doigt puis nettoyez-le avec une lingette alcoolisée. Patientez jusqu'à ce que le doigt soit sec.

- ④ Placer la lancette le long de l'ongle (à environ 2 mm), et appuyer sur le bouton poussoir coloré.

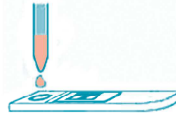


- ⑤ Pressez jusqu'à ce qu'une goutte de sang sorte du bout du doigt. Ouvrez le tube en plastique et enlevez précautionneusement le capillaire en verre. Tenez le capillaire horizontalement dans la goutte de sang jusqu'à ce qu'il soit complètement rempli.

- ⑥ Placez le capillaire rempli dans le tube contenant le tampon et fermez le tube avec le capuchon. Agitez le tube plusieurs fois jusqu'à ce que le sang du capillaire soit mélangé complètement avec le tampon.



- ⑦ Enlevez à nouveau le capuchon du tube et prélevez plusieurs gouttes de l'échantillon dilué à l'aide de la pipette. Placez la pipette à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt (S) du boîtier test. Après avoir déposé les 3 gouttes, ne plus toucher ni déplacer le boîtier test pendant 2 minutes.



Notez qu'un résultat positif peut-être lu dès que les lignes du test et de contrôle sont clairement visibles, ce qui a lieu dans la majorité des cas en moins de 2 minutes. Si le résultat du test est imprécis ou difficile à lire après 5 minutes, attendez encore 5 minutes et lisez à nouveau le résultat. Ne lisez pas le test après plus de 10 minutes.

INTERPRETATION DES RESULTATS

Le résultat est **positif** si deux lignes rouges claires ou foncées (une ligne-test et une ligne-contrôle) apparaissent dans la zone de lecture médiane.



Le résultat est **négatif** si une seule ligne rouge (ligne-contrôle) apparaît dans la zone de lecture médiane.



Si aucune ligne ne se forme, vous n'avez probablement pas suivi les instructions ou bien le test est défectueux. **Répétez** dans ce cas l'opération avec un nouveau test.

Positif:

Le test indique qu'il y a des anticorps IgA anti-transglutaminase dans le sang examiné. La détection de ces anticorps indique avec une probabilité très élevée la maladie coeliaque.

Négatif:

Le test indique qu'il n'y a pas d'anticorps IgA anti-transglutaminase dans le sang examiné. La maladie coeliaque peut pratiquement être éliminée. Si les douleurs gastro-intestinales persistent, une recherche médicale plus avancée est nécessaire.

STOCKAGE ET CONSERVATION

Stockez les dispositifs et les accessoires du test à température ambiante (+10°C... +27°C). Évitez de congeler. La durée de conservation des tests est de 24 mois si les conditions de stockage sont respectées. La date limite d'utilisation est indiquée sur la pochette en aluminium du test et sur l'extérieur de la boîte en carton.

AVERTISSEMENTS ET RESTRICTIONS

- Si les instructions d'utilisation ne sont pas suivies en détail, les résultats de l'essai peuvent être faux.
- Un diagnostic final doit être fait seulement par un médecin, en conjonction avec les symptômes cliniques.
- Ne pas commencer un régime sans gluten sans consulter un médecin.
- Disposez tous les composants dans la boîte d'origine du test, et jetez-les dans la poubelle domestique.
- Ne pas utiliser le test après la date d'expiration.
- Ne pas utiliser le test si la pochette en aluminium est abîmée. N'utilisez pas des accessoires endommagés.
- Lorsque la pochette en aluminium est ouverte, vous devez effectuer le test dans un délai de 20 minutes.
- Le tampon témoin contient 0,09 % d'azote de sodium. Éviter le contact avec la peau. **Ne pas avaler!**
- Le test de la maladie coeliaque de **Biocard™** est très fiable. L'alcool ou les antidouleurs n'affectent pas le résultat du test. Le test peut donner un résultat faussement négatif dans seulement peu de cas médicaux, tels que l'insuffisance d'IgA. Si le résultat du test est contraire à vos attentes, consultez votre médecin.
- Tous les constituants de ce test sont prévus seulement pour ce test. Ne pas réutiliser les tests ou les accessoires.
- Le kit contient un dispositif médical, la lancette Actilance qui est produite et marquée CE par HTL de manière indépendante.
- Garder le test **Biocard™ Celiac Test** hors de portée des enfants.

FABRICANT: Ani Biotech Oy
Tiilitie 3, 01720 Vantaa, FINLAND
www.anibiotech.fi
e-mail: customer.service@anibiotech.fi

DISTRIBUTEUR: AAZ-LMB
Sogaris 217
94664 RUNGIS CEDEX

Breveté: EP1390753



ANIBiotech

Produits généraux autorisés/interdits dans un régime sans gluten

(Cette liste est insuffisante pour suivre correctement son régime, contactez-nous et adhérez pour obtenir les documents complémentaires)

Type d'aliments	autorisés	vérifier les ingrédients	interdits
Céréales, Graines, Tubercules	Mais, riz, riz sauvage, riz gluant, soja, sarrasin*, manioc (tapioca), millet, sésame, quinoa, châtaignes, sorgho, arrow root, igname et leurs dérivés sous forme de farine, fécule, crème, grains, galettes, pop corn, polenta, semoule, flocons et amidon ; Fécule de pomme de terre ; Produits diététiques de substitution. * non contaminé	Céréales 'petit-déjeuner', Galettes de riz ; Avoine* ; Biscuits apéritifs soufflés, Farine et galettes de sarrasin Papier azyme. * l'avoine est consommable par une majorité de cœliaque mais souvent contaminé en France	Blé (froment, épeautre, kamut*), orge, seigle (triticale), et leurs dérivés sous forme de farine, crème, chapelure, semoule, galettes, flocons, couscous et amidons ; Pâtes, ravioli, gnocchi, boulghour, chapelure, Pain azyme ; Pains de toutes sortes, pain d'épices, biscottes, viennoiseries, beignets, crêpes, gaufres, pâtisseries et biscuits salés ou sucrés du commerce.
Produits laitiers	Lait frais, lait frais pasteurisé, stérilisé UHT, concentré, lait en poudre (entier, demi-écrémé, écrémé) Yaourts, fromages blancs, petits suisses nature, Fromages (cuits, fermentés, à pâte molle, à pâte pressée).	Préparations industrielles à base de lait : flans, crèmes, mousses ; Lait aromatisé, laits gélifiés, Yaourts aromatisés ou aux fruits ; Produits laitiers allégés ; Fromages à moisissures et à tartiner.	Yaourts aux céréales, petits suisses aux céréales, fromages frais aux céréales ; Fromages lavés à la bière.
Viandes et volailles	Fraîches, natures, surgelées, conserves, abats nature, Steaks hachés 'pur bœuf' Confits, foie gras au naturel.	Préparations à base de viande hachée cuisinée, plats cuisinés du commerce.	Panées ou en croûte.
Charcuterie / Traiteur	Jambon blanc, cru, bacon, épaule cuite. Jambonneau non pané, poitrine salée, fumée ou non, chair à saucisse nature, mortadelle, fromage de tête, museau de porc, lard, boudin noir ; Saucisses AOC : Strasbourg, Morneau, Francfort, Montbéliard, Saucissons, Andouille, andouillette, rillettes, tripes	Purée, mousse et crème de foie gras, Farce charcutière industrielle, pâtés industriels ; Boudin blanc ; Saucissons cuits, à l'ail, saucisse sèche Salami, chorizo, cervelas.	Jambonneau pané, Tomates farcies industrielles, Pâté en croûte, friands, quiches, bouchées à la reine, galantines, pizzas Quenelles industrielles ; Boudin créole ou antillais ; Ravioli, cannelloni, gnocchi.
Produits de la mer	Poissons frais, salés, fumés, surgelés, crus, en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc ; Crustacés et mollusques frais surgelés ou au naturel, œufs de poissons.	Poissons, mollusques et crustacés du traiteur, en conserve ou surgelés ; Beurre de poisson et de crustacés, Soupe de poissons, surimis.	Poissons farinés ou panés, cuisinés industriellement ou façon traiteur. Quenelles industrielles, Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer.
Œufs	Tous.		
Matières grasses	Beurres doux et demi-sel ; Crème fraîche, Végétaline®, huiles, saindoux, graisse d'oise, suif.	Beurres allégés et spécialités laitières à tartiner allégées ; Margarine.	Huile de germe de blé (données non trouvées).
Légumes	Frais, secs, surgelés au naturel, conserves au naturel, Pommes de terre fraîches, sous vide, en flocons ; Patate douce, igname.	Conserves du traiteur, potages en sachets ou en boîte ; Chips nature ou aromatisées ; pommes 'duchesse' ou 'noisettes', frites précuites.	Pommes 'dauphine'.
Fruits	Frais, surgelés au naturel, secs, au sirop, en conserve, au naturel, en compote, confits en vrac, en extraits ou essences, figues séchées au soleil, Compotes, confitures et gelées, Marrons, châtaignes, oléagineux (noix, noisettes, amandes...) Pâtes de fruits « maison ».	Oléagineux grillés à sec ; Fruits confits et marrons glacés, Pâtes de fruits du commerce.	Figues séchées dans la farine.
Sucres / Produits sucrés	Sucre de betterave, de canne, fructose, Miel, caramel liquide, gelée, Confiture pur fruit pur sucre, crème de marrons pur fruit pur sucre.	Sucre glace, vanillé, nougats, dragées, calissons (papier azyme) ; Pâte à tartiner, confiseries, chewing-gum, bonbons Chocolat en poudre ou en tablettes..	
Desserts	Mousse au chocolat, pur cacao, Crème caramel ou crème aux oeufs « maison », sorbets, Crème à base de fleur de maïs, de riz, de fécule, de gélatine.	Crèmes glacées sans pâtisserie, Préparations industrielles en poudre pour desserts lactés.	Gâteaux ou biscuits (sous toutes formes), Desserts glacés contenant un biscuit (ex : omelette norvégienne), Pâtes à tartes, cornets de glace.
Amuse-gueule	Fruits oléagineux non grillés à sec (noix de cajou, noisettes, amandes, noix, cacahuètes ...), olives.	Oléagineux grillés à sec, Biscuits soufflés ; Chips au maïs, chips aromatisées.	Biscuits salés.
Boissons	Café nature, chicorée, café lyophilisé, thés, jus de fruits, sodas, (Tous les apéritifs et digestifs y compris whisky, vodka et gin. Vins).	Infusions, mélange chicorée-café Certaines poudres pour boissons, (Liqueurs).	Bière, panaché.
Condiments	Fines herbes, épices pures, Poivre en grains, sel, cornichons.	Mélanges d'épices moulues, curry, Moutardes, Vinaigre de malt, sauces.	Sauce soja, 'Savora'.
Divers	Levure de boulanger sèche ou fraîche, glutamate.	Levure chimique ; Médicaments.	Hosties

ANNEXE 5

Recommandations sur les additifs⁶⁹ :

Additifs autorisés (ne contiennent pas de gluten)	Additifs interdits (contiennent du gluten)
Acidifiants	Amidon de blé, de seigle, d'orge, d'avoine
Agar-agar	Acides aminés végétaux
Antioxygènes	Gélifiants non précisés
Amidon	Malt
Amidon modifié	Matières amylacées
Arôme de malt	Polypeptides
Bétabarotène	Protéines végétales
Collagène	Gruau
Colorants	Liant protéique
Carraghénanes	
Conservateurs	
Dextrines	
Dextrose	
Exhausteurs de goût	
Emulsifiants	
Extrait de levure	
Extrait d'algues	
Extrait de malt	
Farine de guar	
Farine de caroube	
Ferments lactiques	

Glucose et sirop de glucose	
Glutamate	
Gélatine alimentaire	
Graisse animale	
Graisse végétale	
Gomme arabique	
Gomme de guar	
Gomme de xanthane	
Gomme d'acacia	
Inuline	
Lécithine	
Maltodextrines	
Oligofructose	
Pectine	
Polyols	
Polydextrose	
Stabilisants	

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.