



UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE 2016

THESE 2016/TOU3/2024

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Romain SASSEIGNE

INTOLERANCE NON-COELIAQUE AU GLUTEN ET MODE DU REGIME SANS
GLUTEN

Le 15 avril 2016

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gérard CAMPISTRON

JURY

Président : Monsieur le Professeur Gérard CAMPISTRON

Assesseur : Monsieur le Docteur Pierre POUJOL

Assesseur : Monsieur le Docteur Romain FONTAN



UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE 2016

THESE 2016/TOU3/2024

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Romain SASSEIGNE

INTOLERANCE NON-COELIAQUE AU GLUTEN ET MODE DU REGIME SANS
GLUTEN

Le 15 avril 2016

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gérard CAMPISTRON

JURY

Président : Monsieur le Professeur Gérard CAMPISTRON

Assesseur : Monsieur le Docteur Pierre POUJOL

Assesseur : Monsieur le Docteur Romain FONTAN

Remerciements

A monsieur le Professeur Gérard Campistron, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et de présider ce jury de thèse, ainsi qu'à messieurs Pierre Poujol et Romain Fontan, Docteurs en Pharmacie, qui ont accepté de participer à ce jury.

A mon grand-père Jean, ou comme nous, ses petits-enfants, l'avons toujours appelé, Pèpère, qui vient tout juste de nous quitter. Il nous lègue son amour du bien-vivre et du bien-manger. Il n'était pas pharmacien et ne m'a rien appris de cette discipline, mais sa bienveillance et sa gentillesse constantes resteront toujours pour moi une source d'inspiration bien plus importante, dans ma vie professionnelle et personnelle.

A ma grand-mère, aussi douce et aimante que lui, je pense fort à elle.

A mes parents, qui m'ont toujours assuré de leur amour et de leur soutien, ainsi qu'à mon petit frère et ma grande sœur : vous êtes dans mon cœur une famille merveilleuse. A tous les membres de notre famille, avec qui nous partageons tant de bons moments.

A Marion, pour tout ce que tu es, l'amour que tu me donnes et le bonheur que tu sais apporter dans chaque instant passé ensemble.

Aux membres de la famille Dulac, qui m'ont toujours bien accueilli.

A mes amis de longue date, Guillaume et Odon, Brice qui a traversé toutes ces études avec moi et aux membres du Club des Copains, rencontrés au cours de ces années à la faculté : Pierre, Caroline, Romain, Sarah, mon éternel binôme Sylvain, Diquy, Jean-Baptiste, Pauline, Camille, Marc et notre mascotte Terrine ! A tous ceux qui nous ont rejoint maintes fois pour bien manger, bien boire et s'amuser, Pierre-Marie, nos copains marins Vincent et Flo, Arnaud et tous les autres.

TABLE DES MATIERES

Introduction	8
1. Gluten et troubles liés au gluten	10
1.1. Qu'est-ce que le gluten ?	10
1.1.1. Définition	10
1.1.2. Sources naturelles de gluten : les céréales	10
1.1.2.1. Céréales contenant du gluten	10
1.1.2.2. Evolution de la consommation de céréales	10
1.1.3. Caractéristiques physico-chimiques du gluten	12
1.1.4. Les produits transformés : une source majeure de gluten	15
1.1.5. Règlementation obligatoire d'étiquetage des allergènes	15
1.2. Les troubles liés au gluten	16
1.2.1. Allergies au blé	17
1.2.1.1. Urticaire de contact	17
1.2.1.2. Allergie respiratoire ou asthme du boulanger	17
1.2.1.3. Allergie alimentaire et anaphylaxie au blé induite par l'effort	18
1.2.2. Maladies auto-immunes	20
1.2.2.1. Maladie cœliaque	20
1.2.2.1.1. Physiopathologie	20
1.2.2.1.2. Anomalies histologiques	23
1.2.2.1.3. Manifestations cliniques	23
1.2.2.1.4. Diagnostic	24
1.2.2.1.5. Epidémiologie	26
1.2.2.1.6. Pathologies associées	28
1.2.2.1.7. Complications	28
1.2.2.1.8. Traitement	29
1.2.2.2. Dermate herpétiforme	29
1.2.2.3. Ataxie au gluten	31

2. Intolérance non-cœliaque au gluten.....	32
2.1. Prérequis : le syndrome de l'intestin irritable.....	32
2.2. Définition.....	33
2.3. Caractérisation.....	34
2.4. Diagnostic.....	38
2.4.1. Exclusion de la MC et de l'AB.....	39
2.4.2. Echelle d'évaluation des symptômes.....	39
2.4.3. Evaluation de la réponse au RSG.....	40
2.4.4. Evaluation de la réponse à la réintroduction du gluten.....	41
2.4.4.1. Déroulement.....	41
2.4.4.2. Véhicule.....	42
2.4.5. Exploration des biomarqueurs.....	43
2.5. Existe-t-il réellement une INCG ?.....	43
2.5.1. Mécanismes physiopathologiques évoqués.....	43
2.5.1.1. Augmentation de la perméabilité intestinale.....	43
2.5.1.2. Mise en jeu du système immunitaire inné.....	45
2.5.1.3. Rôle du microbiote intestinal.....	45
2.5.2. Des essais aux résultats contradictoires.....	45
2.5.2.1. Caroccio et al. 2012.....	45
2.5.2.2. Biesiekierski et al. 2011.....	48
2.5.2.3. Biesiekierski et al. 2013.....	51
2.5.2.4. Zanini et al. 2015.....	53
2.5.2.5. Di Sabatino et al. 2015.....	55
2.5.2.6. Elli et al. 2016.....	55
2.5.3. Autres causes possibles de l'INCG.....	57
2.5.3.1. Les FODMAP.....	57
2.5.3.2. Les inhibiteurs d'amylase/trypsine.....	58
2.5.3.3. Diagnostics alternatifs.....	59
2.5.3.4. Autres.....	59

2.6. Comparaison avec les principaux autres troubles liés au gluten	60
3. Le régime sans gluten et son intérêt	61
3.1. Popularité du RSG	61
3.1.1. Tendances chez les consommateurs.....	61
3.1.2. Le RSG dans la presse	63
3.1.3. Le marché du sans gluten.....	65
3.2. Composition d'un RSG	67
3.3. Risques d'un RSG	68
3.4. Notion de seuil quantitatif	72
3.5. Législation concernant l'emploi de l'allégation « sans gluten »	73
3.6. Traitement de la MC.....	74
3.6.1. Indication et efficacité	74
3.6.2. Supplémentation	76
3.6.3. Importance de l'observance	77
3.6.4. Prise en charge par l'assurance maladie	78
3.7. Difficultés à suivre un RSG.....	79
3.8. RSG et INCG.....	80
3.9. Le RSG chez les sportifs	80
Conclusion.....	88
Bibliographie	90
Annexe.....	100

Liste des abréviations :

AB : Allergie au blé

AFDIAG : Association française des intolérants au gluten

AGA : Anti-gliadine

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANC : Apports nutritionnels conseillés

ATI : Amylase/trypsin inhibitor

BPM : Bas poids moléculaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CRP : Protéine C réactive

DALDA : Daily analysis of life demand for athletes.

DBPCCC : Double blind versus placebo crossed controlled challenge

DGP : Anti-peptide désamidé de la gliadine

DH : Dermatitis herpétiforme

EMA : Anti-endomysium

ESPGHAN : European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition

FODMAP : Fermentable Oligo-Di-Mono-saccharides and Polyols

HLA : Human leukocyte antigen

HTA : Hypertension artérielle

HPM : Haut poids moléculaire

IFABP : Intestinal Fatty Acid Binding Protein

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

INCB : Intolérance non-coeliaque au blé

INCG : Intolérance non-coeliaque au gluten

LT : Lymphocyte T

MC : Maladie cœliaque

MCP-1 : Monocyte Chemotactic Protein-1

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

NKT : Natural killer T cell

PNN : Polynucléaire neutrophile

PSG : Produits sans gluten

RSG : Régime sans gluten

SII : Syndrome de l'intestin irritable

TGt : Transglutaminase tissulaire

TLR : Toll like receptor

TNF : Tumor necrosis factor

VO₂ max : Vitesse maximale aérobie

Wmax : Travail maximum

Liste des figures :

Fig. 1 : Evolution de la production mondiale de céréales

Fig. 2 : Coupe d'un grain de blé

Fig. 3 : Structure polymérique du gluten

Fig. 4 : Arborescence des troubles liés au gluten

Fig. 5 : Facteurs génétiques et environnementaux menant à la MC

Fig. 6 : Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la destruction des villosités intestinales au cours de la MC

Fig. 7 : Classification de l'état de la muqueuse intestinale selon les critères de Marsh

Fig. 8 : « L'iceberg cœliaque »

Fig. 9 : Incidence de la maladie cœliaques aux Etats-Unis

Fig. 10 : Lésions typiques de la dermatite herpétiforme au niveau du coude

Fig. 11 : Evolution du nombre de publications traitant de l'INCG depuis 1950

Fig. 12 : Symptômes les plus souvent rapportés par les patients atteints d'INCG

Fig. 13 : Délais de survenue des symptômes après ingestion des produits contenant du gluten au cours d'une étude prospective

Fig. 14 : Autres symptômes rapportés au cours de l'INCG

Fig. 15 : Symptômes à évaluer par les patients lors du diagnostic de l'INCG selon les critères des experts de Salerne

Fig. 16 : Schéma résumant le déroulement du diagnostic d'INCG selon les critères des experts de Salerne

Fig. 17 : Moyennes des scores attribués par les patients à l'ensemble des symptômes (overall), aux douleurs abdominales (abdominal pain), aux ballonnements (bloating) et à la consistance des selles (stool consistency) au cours du DBPCCC

Fig. 18 : Symptômes pour lesquels on observe des différences significatives de scores entre les groupes A et B

Fig. 19 : Chute des scores d'évaluation des symptômes après deux semaines de régime pauvre en FODMAP

Fig. 20 : Absence de différence significative dans l'évaluation des symptômes entre les semaines A, B et C

Fig. 21 : Comparatif de l'INCG, de la MC et de l'AB

Fig. 22 : Evolution des recherches google pour les termes « gluten-free diet » aux USA et « régime sans gluten en France

Fig. 23 : Evolution des recherches google pour les termes « gluten-free diet » (en bleu), « low-fat diet » (en rouge) et « low-carbohydrates diet » (en jaune)

Fig. 24 : Raisons avancées par les consommateurs canadiens pour éviter le gluten

Fig. 25 : Déséquilibres potentiels lors d'un RSG et solutions pour y remédier

Fig. 26 : Logo officiel « sans gluten »

Fig. 27 : Autocollant des restaurants certifiés par l'AFDIAG

Fig. 28 : Sources d'informations des athlètes sur le RSG

Fig. 29 : Raisons évoquées par les athlètes pour suivre un RSG

Fig. 30 : Pourcentages de sportifs présentant des troubles gastro-intestinaux dans les groupes RSG>50 (en noir) et RSG<50 (en blanc)

Fig. 31 : Conviction des effets bénéfiques d'un RSG dans les groupes RSG>50 (en noir) et RSG<50 (en blanc)

Introduction

Le nom « gluten », mot latin pour « colle », regroupe un ensemble de protéines présentes à l'état naturel dans le grain de nombreuses céréales.

Depuis la domestication d'espèces sauvages, devenues des espèces cultivées et faisant émerger le concept d'agriculture, les céréales ont pris une place majeure dans le régime alimentaire humain. Cette domestication eut lieu il y a environ 10 000 ans en Mésopotamie. La maîtrise de la culture du blé a permis la sédentarisation des Hommes et a soutenu le développement de l'espèce humaine et de sa santé : les peuples n'ont plus eu besoin de se déplacer pour trouver sans cesse de nouvelles sources de nourriture et ont donc vu leur sécurité alimentaire améliorée ; ils ont alors pu façonner leur environnement proche sur plusieurs générations, innover et découvrir dans tous les domaines et peu à peu coloniser l'ensemble des territoires de façon durable.

L'essor de cette nouvelle source d'alimentation remonte à seulement 400 à 500 générations, ce qui est faible pour adapter parfaitement l'organisme et particulièrement le tube digestif à la grande variété de nutriments, d'antigènes et de toxiques potentiellement présents dans les céréales. Ainsi, le corps médical a pu identifier des troubles liés à la consommation de céréales depuis les années 1950 et les caractériser de mieux en mieux au fil du temps, incriminant entre autres le gluten, présent à forte concentration dans le blé. Les principaux troubles liés au gluten sont l'allergie au blé (AB), dont les mécanismes sont très connus et la maladie cœliaque (MC), qui est une entéropathie auto-immune dont l'impact sur la qualité de vie est important de par son tableau clinique et ses possibles complications. Cette pathologie reste de plus non diagnostiquée chez un grand nombre de patients. Un régime sans gluten (RSG) strict est à l'heure actuelle le seul traitement recommandé et efficace dans le cadre de cette pathologie, c'est pourquoi l'industrie agro-alimentaire propose des produits sans gluten (PSG) pour ces patients.

Ces trente dernières années ont vu émerger une nouvelle entité au sein des troubles liés au gluten : l'intolérance non-cœliaque au gluten (INCG). Ce syndrome est défini par l'apparition de symptômes après ingestion de produits contenant du gluten, chez des patients dont les diagnostics de MC et AB sont négatifs. Ces symptômes sont très variables d'un individu à l'autre et chez un même individu au cours du temps, les mécanismes physiopathologiques de

ce trouble ne sont pas élucidés à ce jour et aucun marqueur biologique n'a été identifié jusqu'à maintenant, faisant de l'INCG une entité pathologique dont le diagnostic est difficile à effectuer et la prévalence incertaine, son existence-même étant questionnée. Ce diagnostic repose en effet sur l'auto-évaluation de ses symptômes par le patient et leur amélioration lorsqu'il suit un RSG.

L'amélioration des connaissances sur la MC et l'INCG et la meilleure information du corps médical et de la population sur les troubles liés au gluten ont poussé le marché des PSG, en progression constante depuis plusieurs années. Les produits sont estampillés « sans gluten » et prennent place aux côtés des produits « bio » ou « diététiques » dans les supermarchés. Plusieurs personnalités revendiquent désormais suivre un RSG sans être atteintes d'aucun trouble. Art de vivre, amaigrissement mais aussi amélioration des performances sportives sont mises en avant par ces personnalités dont les propos sont relayés par la presse « grand public », dont les articles sont souvent une forme détournée de publicité. Le phénomène de mode du RSG s'amplifiant dans la population générale et chez les sportifs, il est légitime de se demander si ce régime d'exclusion d'une large catégorie d'aliments est adapté aux individus sains et quelles sont les preuves scientifiques valables d'un quelconque effet sur les performances sportives.

Après avoir défini ce qu'est le gluten et les troubles connus depuis plusieurs années qui y sont liés, nous apporterons un éclairage détaillé sur l'avancée des recherches sur l'INCG et étudierons les caractéristiques d'un RSG et son intérêt chez des patients atteints de MC, d'INCG, chez le sportif et l'individu sain.

1. Gluten et troubles liés au gluten

1.1. Qu'est-ce que le gluten ?

1.1.1. Définition

D'après l'encyclopédie Larousse, le gluten est défini comme suit : « partie protéique de la farine des céréales, substance visqueuse jouant un rôle dans le gonflement de la pâte lors de la fabrication du pain ». [1]

1.1.2. Sources naturelles de gluten : les céréales

Les céréales sont des plantes, pour la majorité de la famille des graminées : blé (ensemble de céréales appartenant au genre *Triticum*), orge (genre *Hordeum*), seigle (*Secale cereale* L.), avoine (*Avena sativa* L.), millet (terme générique désignant plusieurs espèces de poacées), maïs (*Zea mays* L.), sorgho (genre *Sorghum*), riz (genre *Oryza*) par exemple. Le blé noir ou sarrasin (*Fagopyrum esculentum* M.) est classé dans la famille des polygonacées. [2]

Céréales contenant du gluten

Quatre céréales contiennent du gluten :

- Les blés
- Le seigle
- Les orges
- L'avoine

Tous les hybrides de ces céréales contiennent également du gluten, notamment le triticale. [3]

Evolution de la consommation de céréales

En seulement cent siècles, les techniques d'agriculture se sont développées de façon exponentielle et l'Homme a opéré des sélections et des croisements entre les variétés de blé (et d'autres céréales), afin d'augmenter les rendements et de modifier d'autres propriétés des plantes. De nos jours, nous sommes même capables d'agir dans le code même du vivant et de modifier l'ADN via les techniques de transgénèse, afin de sélectionner une par une les

caractéristiques recherchées. On dénombre aujourd'hui plus de 25 000 variétés de blés différentes qui ont été cultivées par l'Homme. [4]

Aujourd'hui, les céréales contribuent à 50% des calories dans les pays développés et industrialisés. Cette part devrait légèrement baisser d'ici à 2050. Cependant, si la production et la consommation de certaines céréales devraient décliner (sorgho, millet) d'autres vont stagner comme le riz et d'autres encore vont augmenter légèrement comme celles du maïs. Celles du blé vont en revanche continuer à augmenter de façon importante. La consommation de blé ces dernières années a augmenté plus rapidement que les autres céréales, notamment dans les pays en voie de développement, suite aux changements de modèles agricoles proposés par les géants industriels occidentaux, qualifiés de « révolution verte » en Inde par exemple. Cet essor s'explique par une tendance vers l'uniformisation mondiale de l'alimentation, l'augmentation des revenus disponibles, l'urbanisation croissante et la place des multinationales alimentaires. [5]



Fig. 1: Evolution de la production mondiale de céréales [6]

La production mondiale de blé a atteint en 2013 653 millions de tonnes pour une consommation de 688 millions de tonnes. Il s'agit de la céréale la plus cultivée au monde en termes de surface, sur 215 millions d'hectares, dont 45% en Asie, 32% en Europe et 17% en Amérique. L'alimentation des animaux d'élevage prélève une part importante de la production. [7]

Aux Etats-Unis, la consommation annuelle de produits issus du blé par habitant en 2011 était d'environ 60kg [8], soit 160g par jour, représentant entre 500kcal et 600kcal par jour sur les 1800 et 2200 recommandés respectivement pour une femme et un homme de moins de 75 ans, pratiquant une activité physique moyenne. [9] La consommation de blé a historiquement varié avec une large amplitude, puisqu'elle atteignait aux Etats-Unis 100kg par an et par habitant en 1880. La consommation aux Etats-Unis au cours de la dernière décennie baisse légèrement, en raison de l'intérêt de la population pour la diététique qui demande une diminution de la consommation de sucres. [8]

1.1.3. Caractéristiques physico-chimiques du gluten

Intéressons-nous tout d'abord au blé, céréale la plus consommée par l'Homme, pour caractériser le gluten.

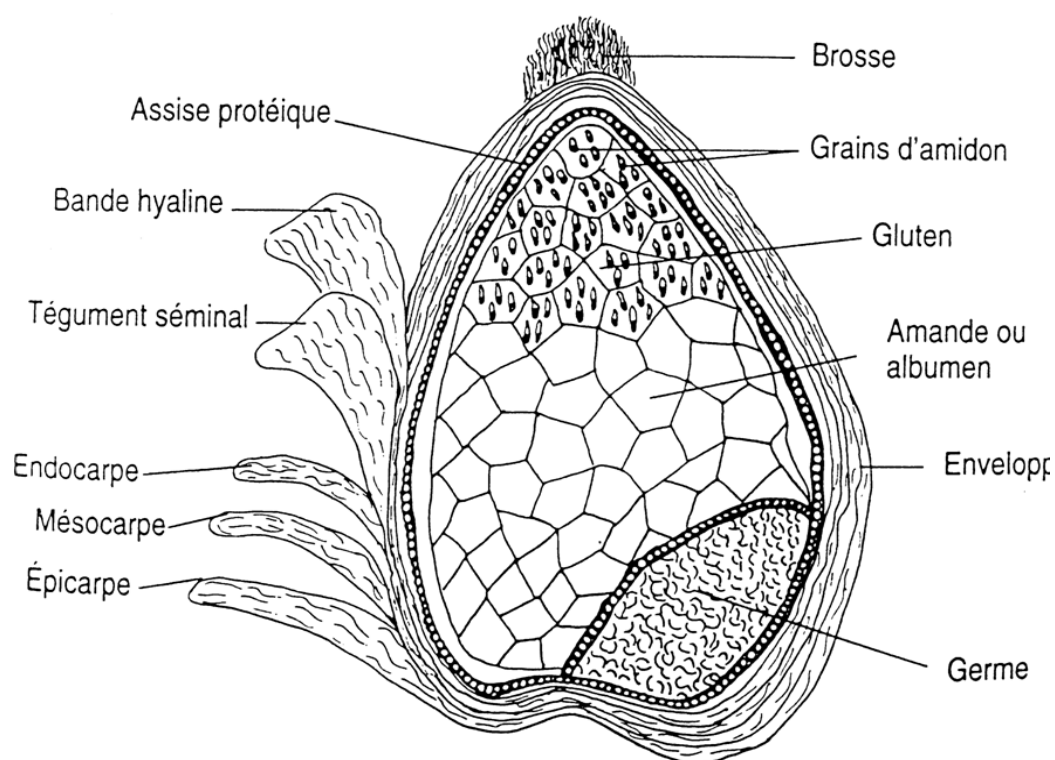


Fig. 2 : Coupe d'un grain de blé [10]

Le grain de blé est constitué de plusieurs enveloppes, d'un germe et d'un albumen, qui représente la majeure partie (environ 4/5). L'albumen contient des grains d'amidon au sein de protéines de réserve : le gluten.

Le nom « gluten » regroupe en réalité un ensemble de protéines complexes, également appelées prolamines, qui constituent la réserve protéique du grain, alors que les albumines et les globulines sont des protéines qui assurent un rôle de structure dans le grain. [11] En fonction de la variété de blé, on retrouve 10 à 15% de protéines dans le grain, dont environ 75% de gluten, soit une très large majorité. Les blés sauvages étaient plus concentrés en protéines (16 à 28%), mais possédaient des grains plus petits. Les premiers cultivateurs ont sélectionné les variétés ayant des grains plus gros, plus faciles à séparer de la tige, grains contenant plus d'amidon, faisant chuter la proportion de protéines. La panification utilisant la fermentation via des levures, développée depuis 2000 à 5000 ans (date toujours incertaine à ce jour) a probablement conduit à la sélection de grains un peu plus riches en gluten, qui confère à la pâte la capacité de gonfler. Cette sélection s'est faite sans que les Hommes ne connaissent la chimie qu'ils utilisaient. Aucune donnée ne démontre l'augmentation de la teneur en gluten du blé ce dernier siècle, d'autant plus que cette teneur varie suivant les conditions environnementales. [12]

Les prolamines sont le résultat de l'assemblage de deux groupes de polymères protéiques, les gliadines divisées en 4 groupes (α , β , γ , ω) et les gluténines que l'on distingue en deux groupes suivant qu'elles ont un haut poids moléculaire (HPM) ou un bas poids moléculaire (BPM) [13]. Les gliadines sont riches en acides aminés proline et glutamine et ne sont pas intégralement dégradées dans le système digestif [14]. Les monomères de gliadine s'associent à des polymères de gluténines (les monomères étant liés entre eux par des ponts disulfures) via des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes, formant un réseau élastique. Les gliadines sont spécifiques du blé, leurs homologues portent des noms différents suivant la source céréalière dont elles sont issues : on les appelle sécalines dans le seigle, hordéines dans l'orge et avénines dans l'avoine. [13]

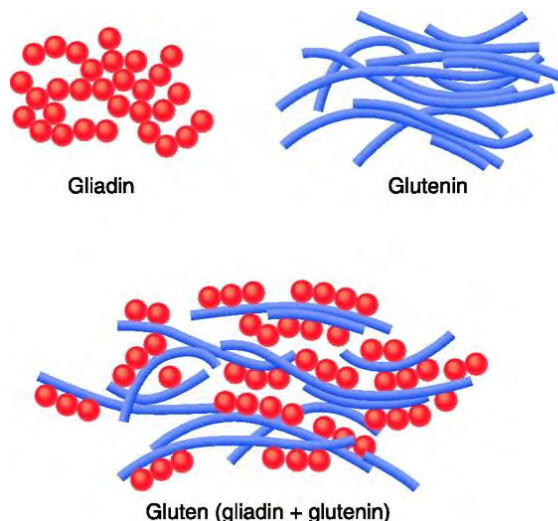


Fig. 3 : Structure polymérique du gluten [15]

Chaque variété de blé contient environ cent gliadines et gluténines différentes, chacune pouvant avoir une toxicité et une séquence de stimulation propres pour les cellules de l'immunité. [16]

Il est possible de classer les protéines précédemment citées selon leur solubilité : les gluténines sont partiellement solubles dans une solution d'acide acétique, les gliadines sont solubles dans une solution d'alcool à 70%, les globulines en solution saline et les albumines sont hydrosolubles. [17]

Le gluten confère à une farine la propriété d'être panifiable, à condition que sa concentration soit suffisamment élevée : on considère que la panification est possible lorsqu'un blé contient 11% de protéines. [12] On pourra donc réaliser à partir de celle-ci les aliments dits de boulangerie comme le pain. La structure moléculaire du gluten lui donne une grande élasticité, ce qui permet après ajout de levures et d'eau à la farine d'emprisonner le CO_2 et de faire gonfler la pâte. La farine de blé est la plus employée en panification ; on peut également utiliser la farine de seigle, tandis que la farine d'orge est difficilement panifiable.

D'après les données précédemment citées, en considérant que le blé contient 11% de protéines, dont 75% de gluten, on peut estimer que pour un Américain moyen, la consommation directe de gluten via les produits céréaliers est de 5kg par an, soit environ 13,7gr par jour.

1.1.4. Les produits transformés : une source majeure de gluten

Tous les produits à base de farines de blé, de seigle, d'orge et d'avoine contiennent donc du gluten. Cela inclue les produits de boulangerie et de pâtisserie, les gâteaux secs salés et sucrés, les pâtes, la semoule, les pizzas, les céréales pour petit-déjeuner, les produits dérivés du malt dont la bière, la chapelure, les hosties et bien d'autres.

Il est possible de séparer le gluten de l'amidon par lavage de la farine à l'eau, on obtient après séchage du « gluten vital ». Ce gluten est utilisé comme liant ou exhausteur de goût dans les préparations industrielles alimentaires et pour en améliorer les caractéristiques. [12] Ainsi, ce sont toutes les catégories de produits alimentaires transformés qui sont susceptibles de contenir du gluten. On peut notamment citer les produits dits de « snack », les assaisonnements, les salades, les soupes, les viandes et poissons transformés, le thé et le café aromatisés, les bonbons, les barres chocolatées, certains compléments alimentaires et médicaments. [18] Aux Etats-Unis, la quantité de gluten vital consommé par an et par habitant serait de 500g environ. [12]

Les patients atteints de troubles liés au gluten peuvent donc se sentir perdus, puisqu'il semble que le gluten soit présent partout. De plus, certaines dénominations d'ingrédients dans la composition des produits alimentaires peuvent être confusionnelles et masquer la présence de gluten : « amidon modifié » (sans en préciser l'origine), « malt » (dérivé de l'orge), « extrait de malt », « antiagglomérants », « germe de blé », « son de blé », « épaississants » (présents dans les produits allégés).

1.1.5. Règlementation obligatoire d'étiquetage des allergènes

En France, le gluten apparaît dans la liste des allergènes alimentaires, fixée par un règlement de l'union européenne, transposé en décret. [19] et [20] Le gluten est mentionné suivant ces termes : « céréales contenant du gluten, à savoir 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 ; maltodextrines à base de blé ; sirops de glucose à base d'orge ; céréales utilisées pour la fabrication de distillats alcooliques, y compris d'alcool éthylique d'origine agricole ».

On ne verra cependant pas apparaître de mention du type « produit ne convenant pas au suivi d'un régime sans gluten » ou de signe pictural distinctif y correspondant. Si un produit contient de la farine de blé par exemple, la mention seule des termes « farine de blé » dans la liste des ingrédients suffit à signaler la présence de gluten. Cette mention peut apparaître en caractères

gras ou soulignés, selon la volonté seule du fabricant. De plus, les allergènes pouvant avoir contaminé le produit au cours du processus de fabrication ne font l'objet d'aucune obligation de figurer sur l'étiquetage.

1.2. Les troubles liés au gluten

En 2012, un consensus sur la classification et la nomenclature des troubles liés au gluten est adopté [4], répertoriant 5 troubles :

- L'allergie au gluten
- La maladie cœliaque
- L'ataxie au gluten
- La dermatite herpétiforme (DH)
- L'intolérance non cœliaque liée au gluten

L'ingestion de produits contenant du gluten peut entraîner différents états pathologiques d'intensités variables, débutant et se terminant après des périodes de temps elles aussi très variables.

Ces réactions adverses peuvent être des allergies ou des intolérances. Les allergies impliquent une réponse immunologique médiée le plus souvent par les immunoglobulines E (IgE) (on parle alors d'hypersensibilité immédiate) mais pas toujours et nécessitent une exposition préalable à l'allergène. L'intolérance peut impliquer des mécanismes enzymatiques, métaboliques, physiologiques ou psychologiques. [21]

Il faut différencier l'allergie et l'intolérance de la toxicité alimentaire, celle-ci étant liée à un agent pathogène, caractérisée par un tableau clinique typique et n'étant pas récurrente. [21] Différents mécanismes physiopathologiques sont en jeu dans les troubles liés au gluten :

- Mécanismes auto-immuns en ce qui concerne la MC, la DH et l'ataxie au gluten
- Mécanismes allergiques en ce qui concerne l'allergie alimentaire, l'asthme du boulanger, l'urticaire de contact et l'anaphylaxie au blé induite par l'effort
- Mécanisme physiopathologique inconnu en ce qui concerne l'INCG (on parle de mécanisme idiosyncratique)

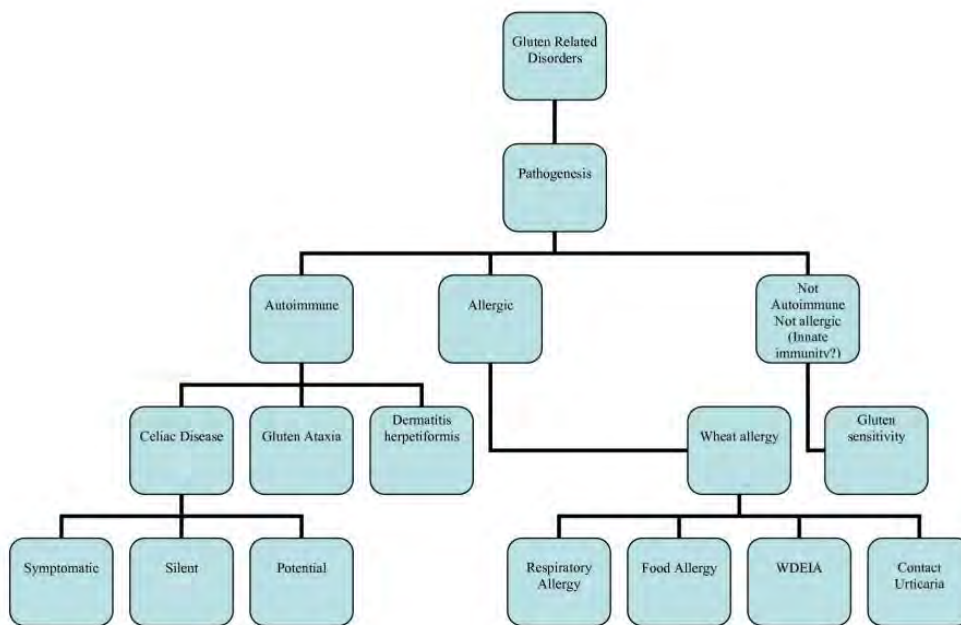


Fig. 4 : Arborescence des troubles liés au gluten [4]

1.2.1. Allergies au blé

Elles peuvent se manifester sous différentes formes, selon le mode d'exposition et les symptômes qui en découlent. Ces réactions sont médiées par les IgE et suivent de quelques minutes l'exposition aux antigènes du blé. La dernière mise à jour de la nomenclature des allergènes de l'OMS liste 21 allergènes du blé. [22]

Urticaire de contact

Chez certaines personnes, le contact entre la farine de blé et la peau peut provoquer une simple urticaire. Il s'agit d'une réaction allergique ne présentant pas de critère de gravité. Les protéines responsables de ce type de réactions sont les gluténines HPM. [4]

Allergie respiratoire ou asthme du boulanger

Lorsqu'elle est inhalée, la farine de blé peut se comporter comme un pneumallergène. Les farines de seigle, d'orge, d'avoine, de sarrasin, de maïs et de riz peuvent également être

incriminées. Les symptômes sont ceux de l'allergie respiratoire et débutent généralement après plusieurs mois d'exposition, se manifestant par une rhinite qui peut être doublée d'une conjonctivite, se compliquant ensuite en asthme. [23]

Entre 4 et 25% des boulangers présenteraient ce type d'asthme dans le monde. La maladie toucherait 4% des apprentis boulangers dès la fin de leur première année d'apprentissage et plus de 8% après la seconde année. La prévalence augmente grandement dans les boulangeries de petite taille et mal ventilées. [24] En Europe, l'asthme du boulanger est la première maladie professionnelle. [23]

Les protéines inhibitrices des α -amylase et de trypsine (ATI pour α -amylase/trypsine inhibitors) du blé ont été identifiées comme allergène majeur, ainsi que l' α -amylase provenant du blé et d'origine fongique (ajoutée pour faciliter la fermentation de la pâte) et d'autres enzymes présentes dans le blé ou d'origine fongique. Il existe une réactivité croisée entre les céréales, liée à la présence d'enzymes et d'inhibiteurs enzymatiques présentant des séquences antigéniques homologues au sein des différentes céréales. [24]

Le diagnostic peut être établi après un bilan respiratoire fonctionnel, qui montre une amélioration des symptômes après une période de repos (week-end ou vacances par exemple) et une aggravation conséquente à la reprise, que l'on peut constater en mesurant le débit d'expiration de pointe par spirométrie. [25] Des Prick-tests sont ensuite réalisés avec les différents antigènes connus (farine de blé, α -amylase...) afin de confirmer le diagnostic : le test est positif si l'on voit apparaître une papule urticarienne après 20 minutes. Il est également possible d'effectuer une recherche sérologique d'IgE spécifiques pour confirmer le diagnostic. [24]

Comme pour toute allergie, l'idéal est une éviction totale de l'allergène, difficile à mettre en œuvre dans le cadre de la profession de boulanger. La prévention en milieu professionnel est alors très importante, avec la mise en place de ventilation dans les locaux et le port éventuel de masque. Le contact prolongé avec l'allergène entraînera une aggravation progressive des symptômes et une résistance croissante au traitement antiasthmatique éventuellement mis en place. [24]

Allergie alimentaire et anaphylaxie au blé induite par l'effort

L'allergie alimentaire au blé est plus fréquente chez les enfants, avec une prévalence située autour de 0,4% [26] et [27], que chez les adultes. Elle se développe à l'âge scolaire et peut régresser par la suite. [28] et [29]

Elle se traduit le plus souvent chez l'enfant par une dermatite atopique modérée à sévère, avec des symptômes comme l'urticaire, une obstruction bronchique, des angioedèmes, des nausées et douleurs abdominales et des chocs anaphylactiques possibles dans certains cas. Chez l'adulte, on observe le plus souvent des ballonnements accompagnés de diarrhées. [28]

Les allergènes impliqués le plus souvent sont les gliadines et les protéines de transfert lipidiques non spécifiques. On peut donc réaliser des Prick-tests et rechercher les IgE spécifiques de ces allergènes. Cependant, la positivité ou la négativité à ces tests ne permet pas d'établir le diagnostic, les réactifs utilisés étant principalement réalisés à partir de fractions solubles de protéines de blé, excluant une partie des allergènes potentiels ; il existe donc des améliorations possibles de ces tests. De plus, les faux négatifs lors de ces tests sont plus fréquents chez les enfants. La confirmation du diagnostic est apportée après un test de provocation, l'idéal étant de pratiquer un test de provocation en double aveugle contre placebo. On peut se contenter d'un test en simple aveugle ou d'un test ouvert lorsque les antécédents et la symptomatologie évoquent fortement l'allergie. [4]

Une manifestation particulière de l'allergie alimentaire au blé chez l'adulte est l'anaphylaxie au blé induite par l'effort. On observe alors une réaction d'hypersensibilité systémique pouvant mettre en jeu le pronostic vital dans de rares cas, avec des manifestations cutanées, respiratoires, gastro-intestinales et cardiovasculaires, ayant une intensité très variable. Les allergènes impliqués dans cette réaction sont les ω 5-gliadines. [29] Il semblerait que la transglutaminase tissulaire de la muqueuse intestinale, activée par l'effort physique, lie les ω 5-gliadines. En résulte la formation d'agrégats peptidiques stimulant fortement les IgE, aboutissant à la réaction allergique. [30]

Chez 90% des patients présentant un tel épisode, les symptômes apparaissent après 30 minutes d'effort environ, l'ingestion de l'allergène précédant l'effort de quelques minutes à quelques heures. L'effort ou l'ingestion seuls ne déclenchent pas de symptômes. Ces anaphylaxies peuvent être déclenchées par tous types d'effort, modérés à intenses, mais plus généralement par des efforts de fond comme la course à pied. [30]

Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire et l'examen clinique. La prophylaxie consiste simplement à laisser 4 à 6 heures entre l'ingestion de l'allergène et le début de l'activité physique. Un traitement pharmacologique utilisant des antihistaminiques, de l'adrénaline et une corticothérapie systémique est mis en place dans les cas les plus graves. [30]

D'autres produits alimentaires comme les fruits de mer, le lait, l'alcool et des médicaments comme les corticoïdes peuvent provoquer une anaphylaxie après un effort physique. [31]

1.2.2. Maladies auto-immunes

Maladie cœliaque

La MC est également appelée intolérance au gluten, bien que cette terminologie soit peu adaptée, s'agissant plutôt d'une allergie non médiée par les IgE. On trouve parfois les dénominations entéropathie de sensibilité au gluten, sprue non tropicale et cœliaquie [32]. Il s'agit d'une entéropathie auto-immune dans laquelle l'ingestion de gluten provoque chez les sujets génétiquement prédisposés des lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale. Il en résulte des troubles digestifs, aboutissant à des carences diverses, accompagnés de troubles extra digestifs. [33]

1.2.2.1.1. Physiopathologie

La MC se manifeste chez des patients présentant des prédispositions génétiques multiples. La principale se situe au niveau des gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou Human Leucocyte Antigen (HLA) en anglais. Ces gènes codent pour des antigènes présents à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme pour ceux du HLA de classe I (groupes A, B et C) et pour des antigènes présents à la surface des cellules présentatrices de l'antigène pour ceux de la classe II (groupes DP, DQ, DR). Ils sont tous situés sur le chromosome 6. Les molécules du groupe DQ peuvent lier les peptides dérivés du gluten pour ensuite les présenter comme antigène et activer le système immunitaire. Chez les patients atteints de MC, 90 à 95% possèdent des allèles codant pour la molécule HLA-DQ2 et 5 à 10% pour la molécule HLA-DQ8. Les patients peuvent afficher d'autres molécules HLA dans de très rares cas. 30 à 40% de la population générale possède ces mêmes marqueurs HLA, sans être pour autant atteinte de la MC. D'autres prédispositions entrent en compte comme les gènes d'activation des lymphocytes T (CD28, CTLA-4, ICOS) et les gènes codant pour certaines cytokines (Tumor Necrosis Factor ou TNF, Interleukines 2 et 21 ou IL-2 et IL-21). [34]

La composition quantitative et qualitative du microbiote intestinal semble jouer un rôle, puisque les enfants nés par césarienne présentent un risque accru de développer une MC par rapport aux enfants nés par voie vaginale. Les patients non traités présentent une augmentation de concentration intra-luminale des espèces bactéroïdes et une diminution de concentration des bifidobactéries. Les infections répétées par rotavirus chez les enfants prédisposés favorisent l'apparition de la MC. [35]

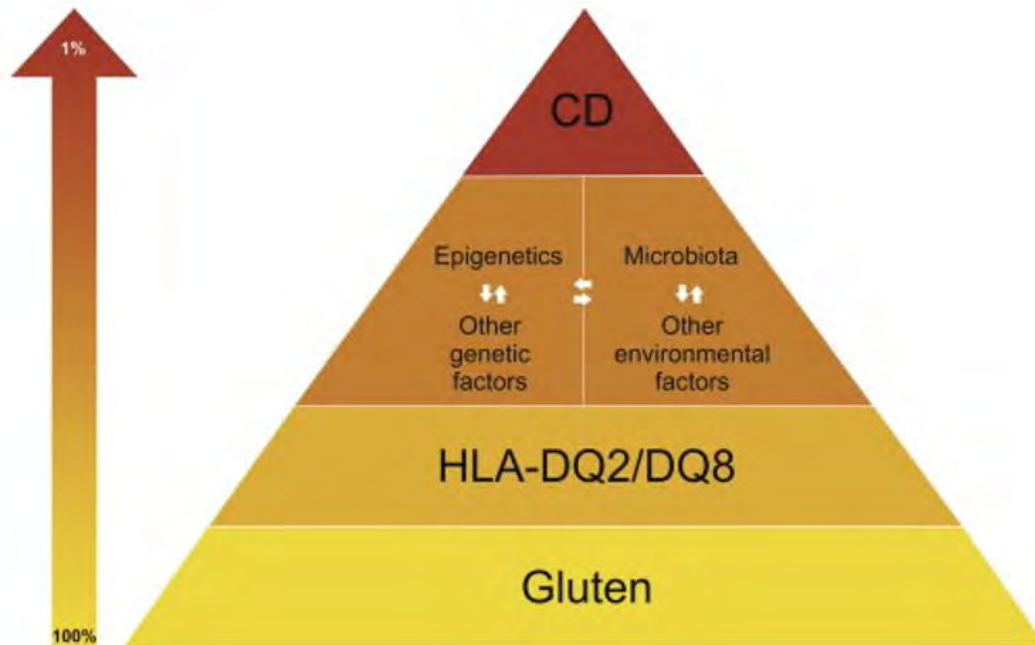


Fig. 5 : Facteurs génétiques et environnementaux menant à la MC [36]

Chez les malades, ce sont les gliadines du blé, les sècalines du seigle et les hordéines de l'orge qui déclenchent les symptômes. Ces protéines sont dégradées par les protéases intestinales en peptides immunogènes, dont le principal est le peptide 33-mer (il est formé de 33 acides aminés) issu des α -gliadines du blé. [37] De nombreux autres peptides ont été identifiés. Ces peptides vont être absorbés par endocytose ou transport paracellulaire. Dès cet instant, leur reconnaissance par les cellules épithéliales de l'intestin entraîne la synthèse par ces dernières d'IL-15, augmentant la perméabilité intestinale. Cette production d'IL-15 est une réaction de l'immunité innée. D'autres facteurs comme les infections virales, peuvent augmenter la perméabilité intestinale. [36]

Après avoir traversé les cellules épithéliales, les antigènes se retrouvent au niveau de la lamina propia, couche de tissu conjonctif située juste sous l'épithélium de la paroi intestinale. Les peptides vont y être métabolisés par une enzyme, la transglutaminase tissulaire de type 2 (TGt2), qui désamide les acides aminés glutamine en acide glutamique, résultant en l'augmentation de l'affinité des antigènes pour les molécules HLA-DQ. Les cellules présentatrices des antigènes (cellules dendritiques, monocytes et macrophages) portant ces molécules HLA conjuguées aux antigènes vont les présenter aux lymphocytes T CD4 (LTCD4) spécifiques de ces séquences antigéniques, qui vont en réponse sécréter des médiateurs pro-inflammatoires : l'interféron γ (IFN γ), l'IL-21 et le TNF α . Il y a également activation des lymphocytes B, générant une réponse humorale avec la sécrétion d'anticorps dirigés contre les

gliadines, les transglutaminases et l'endomysium. L'endomysium est un tissu conjonctif entourant le muscle lisse, les cibles des anticorps anti-endomysium sont en réalité les transglutaminase tissulaires de l'endomysium. [38]

Les IL-15 sont également produites par les macrophages de la lamina propria après qu'ils aient été stimulés par des cytokines comme l'IFN γ et l'IL-21. C'est un mécanisme de l'immunité adaptative. L'augmentation de la concentration en IL-15 active la multiplication des lymphocytes intra-épithéliaux, notamment les Natural Killer T (NKT) et leur activation. Ils vont alors reconnaître les entérocytes et les éliminer via des perforines, dont la sécrétion est stimulée par l'IL-15. Cette dernière exerce également un effet anti-apoptotique sur les NKT. [38]

L'aboutissement de cette cascade impliquant réponses immunitaires innées et adaptatives est la destruction progressive des entérocytes et donc des villosités intestinales qui s'atrophient et la persistance d'un état inflammatoire de l'intestin grêle. De plus en plus de lymphocytes vont s'infiltrer dans l'épithélium et les cryptes, glandes exocrines sécrétant des enzymes vont s'hypertrophier. [38]

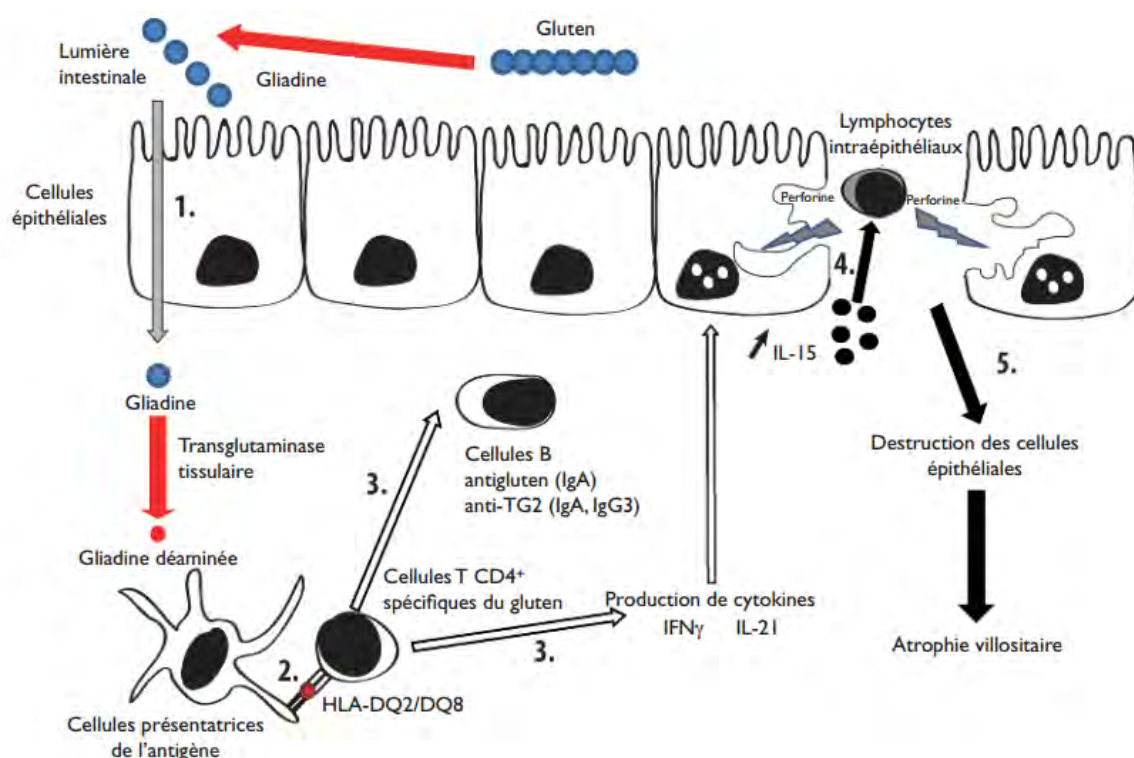


Fig. 6 : Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la destruction des villosités intestinales au cours de la MC [38]

1.2.2.1.2. Anomalies histologiques

Marsh a établi des critères anatomopathologiques permettant de quantifier l'intensité de l'altération de la muqueuse intestinale. La classification de Marsh est la suivante :

- Marsh 0 : muqueuse normale
- Marsh I : infiltration lymphocytaire intraépithéliale (>25 lymphocytes pour 100 entérocytes)
- Marsh II : infiltration lymphocytaire intraépithéliale et hyperplasie des cryptes
- Marsh IIIa : atrophie villositaire partielle
- Marsh IIIb : atrophie villositaire subtotale
- Marsh IIIc : atrophie villositaire totale [22]

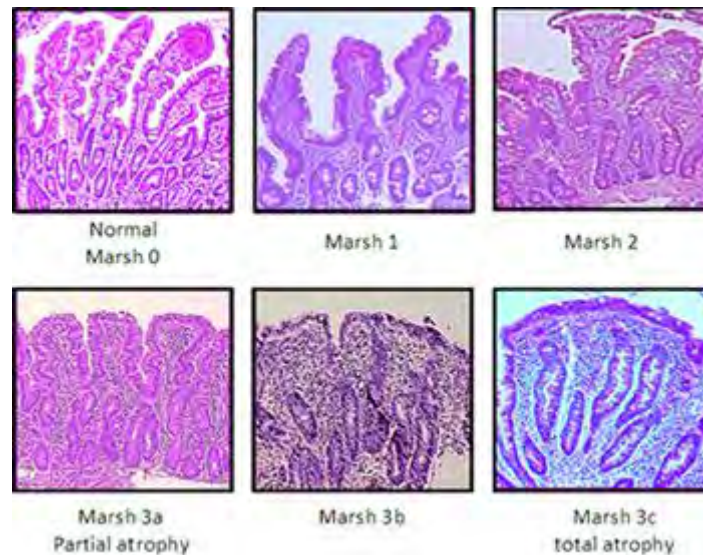


Fig. 7 : Classification de l'état de la muqueuse intestinale selon les critères de Marsh [39]

1.2.2.1.3. Manifestations cliniques

Elles débutent en général après l'âge de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans le régime alimentaire. On observe alors une diarrhée chronique avec stéatorrhée, une anorexie et une apathie, souvent associées à une asthénie et des douleurs abdominales. La mauvaise absorption des nutriments conduit à un retard de croissance, staturale et pondérale, repérable sur les courbes de suivi du poids et de la taille, qui peuvent présenter une cassure. [40]

On retrouvera lors des examens biologiques une anémie par carence martiale, en folates ou en vitamine B12, un déficit en facteurs vitamine K dépendants et des carences en oligo-éléments (Calcium, Magnésium, Zinc...). [40]

Malheureusement, 4 patients sur 5 présentent un tableau clinique atypique [41], les signes décrits précédemment étant modérés ou accompagnés de signes extra-digestifs :

- Troubles gastro-intestinaux (selles irrégulières, constipation chronique ou alternant avec des diarrhées, douleurs abdominales récidivantes)
- Perte d'appétit et perte de poids
- Aménorrhée, infertilité, fausses couches, retard de la puberté
- Asthénie chronique
- Anémie ferriprive réfractaire à la supplémentation
- Douleurs osseuses et fractures
- Hémorragies, thrombocytose
- Aphthose buccale, alopecie
- Hypoplasie de l'émail dentaire
- Troubles neurologiques (céphalées, ataxie, épilepsie) [42]

Le caractère général de ces symptômes complique le diagnostic. Une sérologie doit alors être mise en œuvre. [42]

Il existe des formes asymptomatiques dites silencieuses. Les lésions intestinales sont présentes mais n'entraînent pas de symptômes visibles ou simplement de très légères carences. Certains patients sont atteints de formes latentes : ils n'ont ni symptômes, ni lésions intestinales. Ces formes peuvent évoluer par la suite mais la majorité des patients atteints de forme latente ne développe pas la maladie. [22]

1.2.2.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de la MC repose sur une combinaison de facteurs cliniques, sérologiques et histologiques. Il est recommandé de rechercher une MC chez les sujets à risque comme les personnes dont un parent au premier degré est atteint et les patients souffrant des comorbidités citées plus loin, dans lesquelles la prévalence de la maladie MC est plus élevée. [43] et [44] Lors de l'examen clinique, on recherche certains symptômes typiques et atypiques. [22]

Chez les sujets âgés de plus de 2 ans, le test sérologique de référence est la recherche d'IgA anti-transglutaminase tissulaire (IgA-TGt2) dont la sensibilité et la spécificité sont de 95%, en plus d'avoir un faible coût. [45] On peut également rechercher les IgA anti-endomysium (IgA-

EMA) en confirmation chez les sujets à risque ou pour lesquels le diagnostic est incertain, avec une spécificité de 99% mais un coût de mise en œuvre plus élevé [46]. Environ 2% des patients atteints de MC présentent également un déficit en IgA, il faudra rechercher chez ces patients la présence d'IgG-TGt2. [47]

Chez les patients âgés de moins de 2 ans, on recherche les IgA anti peptide de la gliadine désamidée (IgA-DGP). [48] Les IgA antigliadine (IgA-AGA) sont de moins en moins utilisées car moins spécifiques. [38]

Le critère diagnostic principal chez l'adulte est la mise en évidence d'anomalies histologiques. Les lésions intestinales n'étant pas distribuées de façon homogène dans l'intestin, on pratique une biopsie en quatre points différents au moins du duodénum. [49] Des altérations correspondant aux stades Marsh II et plus sont en faveur de la MC. [50] Notons cependant qu'une atrophie villositaire peut être retrouvée dans le contexte d'autres pathologies, comme les allergies alimentaires, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) ou une giardiase. Il faut donc écarter ces pathologies. [22]

Les tests sérologiques et histologiques sont à réaliser chez les sujets avant tout retrait du gluten de leur alimentation, puisque les résultats de ces tests s'améliorent chez les patients sous RSG. Si le patient est déjà sous RSG, on pratiquera un typage HLA. L'immense majorité des patients atteints de MC présentant les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8, le test aura une valeur prédictive négative élevée. En cas de test positif, on réintroduit le gluten sous contrôle médical (on parle de challenge au gluten) avant de pratiquer les tests sérologiques et histologiques. Auparavant, on administrait 10g de gluten quotidiennement pendant 6 semaines, ce qui pouvait poser des problèmes d'observance (surtout en cas de symptômes associés). Des études récentes ont montré qu'une dose de 3g par jour pendant 2 semaines suffisait à positiver les résultats sérologiques et/ou histologiques dans 90% des cas. [22]

La biopsie étant un examen invasif et coûteux, les experts de l'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) avancent que la nécessité de cet examen peut être discutée lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- Symptomatologie clinique typique
- Elévation des IgA-TGt2 10 fois supérieure à la norme
- Présence d'IgA-EMA
- Typage HLA-DQ8 ou DQ2 positif
- Rémission clinique après 6 mois de RSG. [51]

1.2.2.1.5. Epidémiologie

Comme vu précédemment, la MC peut être active, silencieuse ou latente. Lors de la phase latente, le patient ne présente pas de symptômes, la muqueuse digestive ne montre pas d'altération des villosités, bien que des signes d'activation immunologiques puissent être visibles (stade Marsh I) et les anticorps spécifiques de la MC sont présents dans le sérum. [51]

Les patients atteints de forme silencieuse présentent des lésions de la muqueuse intestinale, des sérologies positives pour les auto-anticorps de la MC, ont un typage HLA positif mais ne souffrent d'aucun symptôme. Il est possible de mettre en évidence chez ces patients des carences nutritionnelles, un retard de croissance ou une ostéoporose. [51]



Fig. 8 : « L'iceberg cœliaque » [51]

L'expression « Iceberg cœliaque » est utilisée pour évoquer la prévalence de la MC : la partie émergée de l'iceberg correspond aux patients symptomatiques, pour qui le diagnostic est en général établi facilement. En revanche, le diagnostic sera beaucoup plus compliqué chez les patients atteints de formes latentes et silencieuses, représentés par la partie immergée de l'iceberg. [51]

Les études de prévalence montrent des résultats différents selon les critères de diagnostic employés (biopsie ou sérologie). Dans les pays occidentaux, la prévalence est d'environ 1%,

avec seulement 1/3 à 1/7 de MC diagnostiquée. [36] et [52] La prévalence est comparable en Afrique du nord, au Moyen-Orient et en Inde mais reste plus faible en Asie, où la consommation de céréales reste largement focalisée sur le riz. [36] Les génotypes HLA-DQ2 et DQ8 ne sont pas mondialement répartis de façon uniforme, expliquant pour partie les différences de prévalence suivant les ethnies et régions du globe. [43]

La prévalence de la MC est de 20% chez les sujets dont un parent au premier degré est atteint [43], de 3 à 16% chez les diabétiques de type I [44] et de 3 à 15% [51] chez les patients atteints d'anémie ferriprive. La maladie est plus présente chez les femmes, avec un sex ratio de 2,8:1. [43]

L'incidence de la MC est en augmentation ces dernières années, de par la disponibilité de tests sérologiques qui facilitent notamment le diagnostic des formes latentes et silencieuses et l'uniformisation des modes de consommation alimentaire. [53]

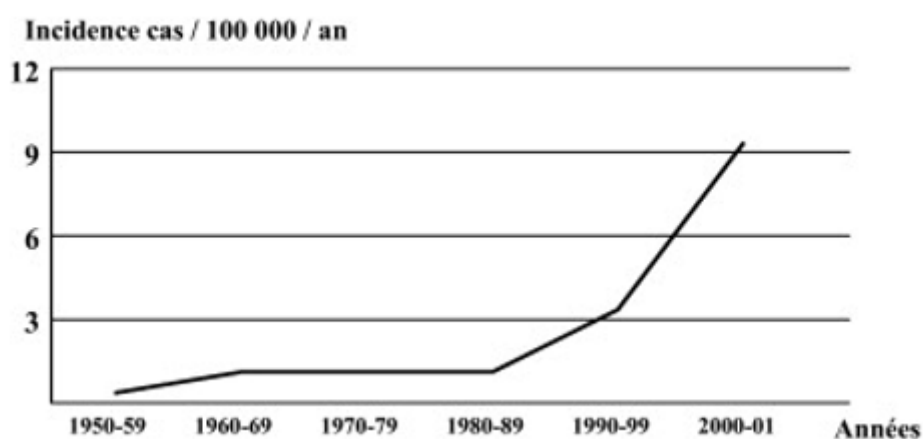


Fig. 9 : Incidence de la maladie cœliaques aux Etats-Unis [53]

Le moment d'introduction du gluten dans l'alimentation n'a pas d'influence sur la prévalence, l'allaitement non plus. [36] et [54]

1.2.2.1.6. Pathologies associées

La MC est souvent accompagnée d'autres pathologies, pour des raisons le plus souvent inconnues. Il s'agit de maladies auto-immunes ou en rapport avec des troubles de l'immunité ou des anomalies génétiques. Lors du diagnostic de l'une de ces pathologies, il est recommandé de pratiquer une biopsie duodénale. Les principales comorbidités sont les suivantes :

- DH
- Diabète de type 1
- Dysthyroïdies auto-immunes
- Myasthénie, sarcoïdose, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite
- MICI
- Anémie hémolytique et purpura thrombopéniques auto-immuns
- Lupus érythémateux diffus, vascularite systémique et cutanée, syndrome de Sjögren
- Cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante
- Déficit en IgA
- Néphropathie à IgA
- Asthme et atopie
- Trisomie 21 et syndrome de Turner [51]

1.2.2.1.7. Complications

Les complications d'ordre direct sont les carences vitaminiques ou minérales liées au défaut d'absorption de l'intestin, les anémies macrocytaires par carence en folates ou vitamine B12 et microcytaires par carence martiale, la survenue d'accidents hémorragiques par carence en vitamine K et l'ostéoporose. La survenue de l'une de ces complications peut conduire au diagnostic. La mise en place d'un RSG élimine ces complications. Des complications indirectes peuvent survenir, pour lesquelles l'adhésion à un RSG ne diminue pas toujours le risque de survenue :

- Troubles de la fécondité
- Accidents cardio-vasculaires
- Troubles neurologiques [55]

Comme vu précédemment, la survenue d'autres pathologies auto-immunes est fréquente. Il a été démontré que certaines de ces pathologies comme le diabète de type I ont certaines origines génétiques en commun avec la MC. [55]

Les patients atteints de MC ont une probabilité plus importante que la population générale de développer les pathologies malignes suivantes :

- Cancers digestifs (carcinome de l'œsophage et de l'oropharynx, cancer du foie, du pancréas, du côlon, adénocarcinome de l'intestin grêle)
- Lymphomes (lymphome non Hodgkinien B et lymphome T intestinal) [56]

Un diagnostic précoce et donc la mise en place rapide d'un RSG diminuent le risque de développer ces pathologies. [56]

On parle de sprue réfractaire lorsque les symptômes persistent après un an de RSG. Il en existe deux types : le type I dans lequel les lymphocytes intra-épithéliaux sont normaux et le type II caractérisé par des lymphocytes anormaux. Le risque d'évolution vers un lymphome est important, d'autant plus lors de sprue réfractaire de type II. [40] et [55]

1.2.2.1.8. Traitement

Le traitement consiste à la mise en place d'un régime sans gluten strict, détaillé dans la troisième partie. Plusieurs pistes alternatives sont actuellement à l'étude :

- Administration orale d'enzymes dégradant complètement le gluten en peptides non immunogènes dans l'intestin ou de polymères séquestrant le gluten dans la lumière intestinale
- Inhibiteurs de la TGt2
- Développement de blé non immunostimulant
- Vaccination [57]

Dermatite herpétiforme

La DH, également appelée maladie de Durhing-Brocq est une dermatite bulleuse liée à l'ingestion de gluten décrite par Durhing pour la première fois en 1884 et dont la prévalence se situe entre 1 et 6 cas pour 10 000 personnes dans les populations étudiées Les hommes sont plus touchés, le sex ratio homme/femme étant de 1,5 à 1,9 : 1 ; la DH est plus rare aux âges extrêmes de la vie. Elle se manifeste par l'apparition de petits érythèmes maculeux qui se transforment vite en papules urticariennes puis en vésicules qui se percent, sèchent et forment des croûtes. Les lésions provoquent un prurit et des brûlures intenses. L'éruption se distribue symétriquement (c'est un signe caractéristique) au niveau de sites comme les coudes et le dessus des avant-bras le plus souvent, des fesses, des genoux, des épaules, de la face et du cou. Elle

peut être uni ou multi-site. 10% des patients présentent en plus des symptômes intestinaux d'intensité le plus souvent modérée. [4]



Fig. 10 : Lésions typiques de la dermatite herpétiforme au niveau du coude [58]

Les sérologies des IgA-TGt2, IgA-EMA et IgA-DGP sont positives et le typage HLA montre que les patients appartiennent le plus souvent aux types HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, tout comme pour la MC. 65 à 75% sont classés Marsh II après biopsie, les autres sont en majorité classés Marsh I. On observe donc toujours une MC silencieuse, latente ou active en association, c'est pourquoi la DH est parfois considérée comme une manifestation extra-digestive de la MC. D'autres anticorps sont retrouvés dans les sérologies, dirigés contre la transglutaminase épidermique, spécifiques de la maladie et provoquant un chimiotactisme des Polynucléaires Neutrophiles (PNN). Ces derniers engendrent des microabcès dermiques et le décollement dermo-épidermique. [4]

Le diagnostic est posé par immunofluorescence directe des Ig sur les biopsies de peau saine prélevée autour des lésions. Les sérologies des anticorps de la MC apportent un complément, les biopsies intestinales ne sont par contre pas nécessaires. [4]

Le traitement consiste en l'administration de dapsone, qui inhibe la migration des PNN, faisant disparaître le prurit en quelques heures et les lésions cutanées en quelques jours, avec un taux de réponse de 95%. Après le traitement d'attaque, on recherche la plus petite dose efficace au maintien de l'absence de symptômes et on poursuit le traitement pendant 6 à 24

mois. On met également en place un RSG, qu'il faudra parfois maintenir puisque la maladie se chronicise dans 10% des cas. [59]

Ataxie au gluten

Cette pathologie auto-immune est définie comme une ataxie idiopathique avec positivité des marqueurs sérologiques de la MC. Elle peut être isolée ou rarement associée à des myoclonies. Son pic d'incidence se situe à l'âge de 53 ans. [4]

Des signes oculaires comme un nystagmus sont observés dans 80% des cas. Une entéropathie est retrouvée à la biopsie dans un tiers des cas. En revanche, les signes gastro-intestinaux ne se manifestent que dans moins de 10% des cas. [4]

La maladie tire ses origines d'une réactivité croisée entre les antigènes des cellules de Purkinje et le gluten. Des dépôts d'IgA dirigés contre la transglutaminase tissulaire de type 6 se forment dans le cervelet. [4]

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des anticorps (IgA et IgG) dirigés contre les transglutaminases tissulaires de type 2 (pas toujours présentes) et 6. [4]

Un RSG doit rapidement être mis en place, la destruction des cellules de Purkinje étant irréversible et pouvant donc laisser des séquelles aux patients touchés. Après 6 mois à un an, les concentrations sériques des anticorps diminuent, confirmant le diagnostic d'ataxie au gluten. Le RSG est maintenu pendant un à deux ans. [4]

2. Intolérance non-cœliaque au gluten

Au cours des trois dernières décennies, les professionnels de santé se trouvent de plus en plus confrontés à des patients présentant des symptômes digestifs et extra-digestifs, apparemment améliorés par l'élimination du gluten de leur alimentation, sans qu'un diagnostic de MC ou d'AB ne puisse être établi. Les produits alimentaires estampillés sans gluten voient leurs ventes augmenter et les patients pour lesquels le diagnostic de MC est médicalement posé ne sont plus les seuls à se diriger vers ces produits, dont la gamme ne cesse de s'étendre. La notion d'intolérance non cœliaque au gluten a donc fait son apparition, l'intérêt de la recherche, du corps médical et du grand public pour ce syndrome augmentant grandement. Les publications scientifiques concernant l'INCG sont de plus en plus nombreuses, le ratio du nombre de publications concernant la MC par le nombre de publications concernant l'INCG étant passé de 1:43 à 1:10 en un demi-siècle. [60]

Période	Publications concernant la MC	Publications concernant l'INCG	Ratio INCG : MC
1971-1990	4915	118	1:43
1991-2010	9498	733	1:13
2011-2013	2014	188	1:10

Fig. 11 : Evolution du nombre de publications traitant de l'INCG depuis 1950 [60]

2.1. Prérequis : le syndrome de l'intestin irritable

Comme nous allons le voir par la suite, l'INCG est fortement liée au Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), il est donc important de définir celui-ci. On parle également de colopathie fonctionnelle ou de troubles fonctionnels intestinaux. Le SII se caractérise par l'association de douleurs ou d'inconfort abdominaux à un changement de rythme d'émission des selles. La défécation améliore les douleurs intestinales. [61]

Des symptômes extra-digestifs sont couramment retrouvés comme des maux de tête, de la fatigue, des troubles de l'humeur et des manifestations dépressives. [62]. C'est une pathologie multifactorielle avec une composante psychologique importante, dans laquelle la composition

du microbiote semble jouer un rôle. Des facteurs environnementaux et génétiques pourraient également entrer en jeu. [63]

Le diagnostic du SII nécessite d'éliminer toute cause infectieuse ou physiologique typique des symptômes évoqués. Il est positif lorsque le patient remplit les critères de Rome III :

- Présence de douleurs abdominales (crampes, ballonnements et/ou flatulences) au moins trois jours par mois au cours des trois derniers mois, soulagées par la défécation
- Modification du rythme et de la consistance des selles :
 - o Diarrhées fréquentes
 - o Constipation fréquente
 - o Alternance des deux avec transition rapide

Les critères de Rome III remplacent les critères de Rome II, dans lesquels les symptômes étaient présents au moins douze semaines pas forcément consécutives au cours des douze derniers mois. [64] Les patients présentent le plus souvent une forme diarrhée-dominante ou constipation-dominante et il est courant qu'ils passent de l'une à l'autre. [62]

Le SII toucherait 10% de la population mondiale, avec un sex ratio homme/femme de 1:2, avec autant de patients atteints de forme diarrhée-dominante que de patients atteints de forme constipation-dominante. [65]

La prise en charge consiste en la mise en place de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement médicamenteux des symptômes et d'un accompagnement psychologique si besoin.

2.2. Définition

L'INCG est un concept récent, décrit pour la première fois en 1978 dans la revue *The Lancet* : l'article l'évoquant est un case-report décrivant un patient qui souffre de diarrhées et de douleurs abdominales, sans anomalies de la muqueuse intestinale et s'améliorant lors de la mise en place d'un RSG. [66] A la suite de cette publication, une étude est menée sur huit femmes souffrant de douleurs abdominales et de diarrhées chroniques : leurs symptômes s'améliorent lors de la mise en place du RSG et récidivent après réintroduction du gluten dans l'alimentation. Les muqueuses intestinales de ces sujets étaient normales, hormis un changement faible mais significatif de composition cellulaire. [67]

On peut définir l'INCG, parfois plus simplement désignée par l'expression « sensibilité au gluten » comme l'apparition de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs suite à l'ingestion d'aliments contenant du gluten chez des individus qui ne sont atteints ni d'AB, ni de MC. Les

mécanismes physiopathologiques en jeu ne sont ni d'ordre allergique, ni d'ordre auto-immun et on ne retrouve par ailleurs pas d'anticorps dirigés contre la transglutaminase tissulaire de type 2 chez ces individus, non plus que les comorbidités accompagnant la MC. [4]

L'INCG est causée par les céréales contenant du gluten sans que l'on ait pu jusqu'à maintenant incriminer avec certitude le gluten ou toute autre protéine ou élément antigénique responsable de ce syndrome. La terminologie employée est donc discutée et pourrait changer pour « intolérance non-cœliaque au blé » (INCB), expression elle-aussi imparfaite puisqu'excluant les autres céréales contenant du gluten et causant les mêmes symptômes. [60] et [68]

2.3. Caractérisation

Il est à ce jour impossible de dessiner des contours nets à l'INCG comme on peut le faire pour la MC. Plusieurs études populationnelles ont cependant permis d'esquisser une silhouette à ce trouble.

La plus complète a été menée en Italie sur 12 mois entre 2012 et 2013. Elle présente l'avantage d'investiguer une large population, avec 12 255 participants. Cette étude prospective a été réalisée avec le concours de 38 centres italiens, tous reconnus comme compétents dans le diagnostic des troubles liés au gluten. Chacun des participants a été évalué par un professionnel de santé. Les sujets ont répondu à un questionnaire comportant 60 questions, visant à obtenir des données démographiques et médicales. [69]

Le diagnostic d'INCG est ici posé lorsqu'un patient se plaint de symptômes intestinaux et extra-intestinaux après l'ingestion de gluten, qui s'améliorent voire disparaissent après éviction de celui-ci et réapparaissent après sa réintroduction et après exclusion de la MC et de l'AB. La MC est exclue lorsque les sérologies pour les IgA-TGt2 et IgA-EMA sont négatives, des biopsies n'ayant pas été pratiquées chez tous ces patients. Ces sérologies donnent cependant une prédiction négative fiable de la MC. L'allergie au blé est quant à elle exclue par sérologie négative des IgE ou Prick-test négatif. [69]

En suivant cette méthodologie, 486 patients ont été identifiés comme souffrant d'INCG. 28 des 38 centres ont dénombré les diagnostics de MC posés au cours de la même période, donnant un rapport MC/INCG de 1,15. Si l'on ne s'intéresse qu'aux centres ayant évalué des adultes, le ratio est de 1,25. Ces données indiquent donc que la prévalence de l'INCG est du même ordre de grandeur que celle de la MC. Toutefois, cette prévalence fluctue selon les méthodes employées pour la déterminer : une enquête populationnelle réalisée au Royaume-Uni fait état

de 13% de sensibilité au gluten auto-rapportée, avec seulement 3,7% de sujets suivant un RSG dans cette même population et 0,8% de sujets dont le diagnostic d'INCG est établi par un médecin. [70] Une étude menée aux Etats-Unis sur des patients vus en consultation dans un centre spécialisé dans la MC fait quant à elle état d'une prévalence de l'INCG de 6%, alors que d'autres données suggèrent que 0,6% de la population non cœliaque des Etats-Unis suit un RSG. [71]

L'âge moyen des patients atteints est de 38 ans et les femmes semblent beaucoup plus exposées puisque le ratio femmes/hommes est de l'ordre de 5 pour 1. [69] et [70]

Les symptômes décrits par les patients figurent dans le tableau ci-après :

Symptômes digestifs	Fréquence	Symptômes extra-digestifs	Fréquence
Ballonnements	0.87	Manque de bien-être	0.68
Douleurs abdominales	0.83	Fatigue	0.64
Diarrhées (3 à 10 selles/j)	0.54	Maux de tête	0.54
Douleurs épigastriques	0.52	Anxiété	0.39
Nausées	0.44	Esprit embrumé	0.38
Aérophagie	0.36	Engourdissement	0.32
Reflux gastro-œsophagien	0.32	Douleur musculo-articulaire	0.31
Stomatite aphteuse	0.31	Rash cutané	0.29
Alternance constipation/diarrhées	0.27	Perte de poids	0.25
Constipation	0.24	Anémie	0.23
		Dépression	0.18
		Dermatite	0.18
		Rhinite	0.1
		Asthme	0.05

Fig. 12 : Symptômes les plus souvent rapportés par les patients atteints d'INCG [69]

95% des patients rapportent présenter ces symptômes systématiquement ou souvent après l'ingestion d'aliments contenant du gluten. 90% des patients présentaient ces symptômes plus de 6 mois avant que le diagnostic d'INCG ne soit évoqué. Par ailleurs, la première évocation

d'INCG venait du patient lui-même ou du gastro-entérologue dans 50% des cas et du médecin généraliste dans 20% des cas.

Au cours de cette même étude, le délai de survenue des symptômes après ingestion d'aliments contenant du gluten a été évalué :

Délai	Distribution
0 à 6h	50%
6 à 24h	40%
>24h	10%

Fig. 13 : Délais de survenue des symptômes après ingestion des produits contenant du gluten au cours d'une étude prospective [69]

On constate que le délai d'apparition des symptômes est moindre dans l'INCG par rapport à la MC et qu'il est supérieur à celui de l'allergie, qui survient très rapidement après le contact avec l'allergène, en quelques minutes à quelques heures.

On trouve d'autres symptômes rapportés par la littérature, dont la fréquence d'apparition est indéterminée :

Symptômes digestifs	Symptômes extra-digestifs
Fissures anales	Prise de poids
Hématémèse	Troubles du sommeil
	Changements d'humeur
	Hallucinations
	Autisme
	Schizophrénie

Fig. 14 : Autres symptômes rapportés au cours de l'INCG [72]

Les troubles neuropsychologiques rapportés font l'objet de conclusions contradictoires dans la littérature et il est difficile d'établir le lien de causalité entre ces manifestations cliniques et la consommation d'aliments contenant du gluten. Cependant, comme nous le verrons plus tard, plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette corrélation. Il est par ailleurs tout à fait reconnu que l'ingestion de gluten puisse causer des troubles neurologiques comme l'ataxie au gluten vue précédemment.

Les symptômes les plus courants recoupent ceux du SII. Les patients identifiés dans l'étude prospective italienne comme atteints d'INCG sont 47% à répondre aux critères de Rome III. [69] En conséquence, beaucoup d'essais plus poussés ont mené leurs investigations sur des patients ayant un diagnostic médical validé de SII. Le but de ces études est alors d'explorer la possibilité que les symptômes soient causés par le gluten.

D'autres intolérances alimentaires sont retrouvées chez 35% des patients et 20% présentent des allergies, alimentaires ou pas ; il existe donc peut-être des prédispositions communes à ces différents états. La prévalence de l'association d'au moins une pathologie auto-immune est de 14%, ce qui est élevé, sans atteindre celle de la MC. Dans deux tiers des cas, il s'agit d'une thyroïdite. [69]

18% des patients atteints d'INCG ont un parent au premier ou second degré lui-même atteint de MC, une autre source montrant également une augmentation de la prévalence à 12.4% chez les sujets dont un parent au premier degré est atteint de MC. [70] Les génotypes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 ne sont par contre pas corrélés selon cette étude à l'INCG, puisque retrouvés chez les patients dont le diagnostic est positif dans des proportions similaires à la population générale (respectivement 25% et 8%), ce que d'autres études contrediront comme nous le verrons plus tard. [69]

Les bilans biologiques pratiqués mettent en évidence la présence d'IgA-AGA chez seulement 25% des patients atteints d'INCG, leur utilisation pour le diagnostic semble donc peu pertinente. Néanmoins, d'autres sources rapportent des fréquences de sérologies positives plus importantes de ces anticorps chez ces patients, pouvant dépasser 50%. [73] La faible proportion de patients présentant une sérologie positive pour les IgG-AGA peut s'expliquer par le fait que la concentration sanguine de ces anticorps diminue rapidement lorsqu'un patient suit un RSG, ce qui est le cas probable de beaucoup de sujets ici. [74] De plus amples données permettraient d'utiliser le dosage de ces anticorps au cours du diagnostic si la valeur de 50% était confirmée : bien qu'ils soient retrouvés au cours d'autres affections, leur présence pourrait renforcer les arguments en faveur d'une INCG. Aucune

corrélation entre les sérologies positives des IgA-DGP, IgG-DGP, IgA-EMA, IgG-EMA et un diagnostic positif d'INCG n'a pu être mis en évidence. [69] et [73]

D'un point de vue nutritionnel, des carences sont observées, reflétant un défaut d'absorption des nutriments : 23% des patients présentent un taux inférieur aux valeurs de référence pour la ferritine, 11% pour la vitamine D et 5% pour l'acide folique. [69] D'autres études populationnelles montrent des résultats du même ordre pour ces carences. [71] Ce défaut d'absorption pourrait s'expliquer par un état inflammatoire léger de l'intestin, cet argument étant renforcé par les résultats de biopsies pratiquées, qui montrent une infiltration de la muqueuse duodénale (stade Marsh I) chez 31% des patients testés. [69]

Thavakkoli et al. ont étudié une population de « patients qui évitent le blé et le gluten », ayant un diagnostic de MC exclu médicalement et l'ont comparé à une population atteinte de MC. L'auto-prescription d'un RSG est très forte dans la population étudiée, de l'ordre de 82%. Les résultats montrent des comorbidités s'approchant fortement de celles de la MC en nature et en fréquence et une forte prévalence d'anémie et de perte de poids, tout comme dans la MC. Ces patients présentent une prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) significativement plus faible que la population générale et évitent également dans leur alimentation les produits laitiers pour 52% d'entre eux et le soja pour 25%. Cette population est beaucoup plus attentive à la composition des aliments qui entrent dans son régime, cela explique très probablement la faible incidence de l'HTA : une personne évitant de manger trop de soja ou de gluten évite très certainement de consommer trop d'aliments gras et sucrés. Ils constatent cependant une forte proportion de patients de génotype HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, de 61%. Plusieurs études vont dans le sens d'un tel résultat. [75]

L'hétérogénéité et l'inconstance temporelle des symptômes évoqués ainsi que l'absence de signe pathognomonique et de marqueur biologique spécifique rendent le diagnostic de l'INCG difficile. Les symptômes recoupent ceux de la MC et les aliments les causant sont également les mêmes, la littérature qualifie par conséquent l'INCG de « no man's land » dans les troubles liés au gluten ou encore de « nouvelle frontière » parmi ces troubles. [60] et [76]

2.4. Diagnostic

Il est important de définir des critères de diagnostic précis pour bien différencier l'INCG de la MC et d'autres pathologies avec lesquelles ses symptômes très généraux se recoupent. Afin de répondre au besoin de standardisation de la méthode diagnostique de la sensibilité au gluten, un consensus a été proposé en 2014, lors de la troisième édition des rencontres entre experts

internationaux des troubles liés au gluten, dans la ville de Salerne, en Italie. [72] L'approche retenue consiste en un suivi fermé et standardisé du patient pendant l'élimination et la réintroduction du gluten dans son régime alimentaire.

Tout d'abord, les experts ont défini les critères que doit remplir un patient pour engager ce processus diagnostique :

- Persistance de symptômes digestifs ou extra-digestifs lors d'un RCG
- Sérologies négatives pour la MC et l'AG
- Aggravation des symptômes après ingestion de nourriture contenant du gluten

Les tests diagnostiques vont alors évaluer quantitativement la réponse clinique au RSG ainsi que les effets de la réintroduction du gluten. Avec le suivi de ce protocole, l'INCG ne repose plus uniquement sur un diagnostic d'exclusion des autres troubles liés aux gluten et pathologies digestives. [72]

2.4.1. Exclusion de la MC et de l'AB

L'exclusion formelle de l'AG repose sur des Prick-tests négatifs et l'absence d'IgE spécifiques. Il est plus difficile d'exclure formellement la MC, puisqu'elle peut être active, silencieuse ou latente. Il faudra donc réaliser les sérologies des anticorps spécifiques et des biopsies, qui ne sont pas pratiquées chez tous les patients puisqu'il s'agit d'un examen invasif. Le maximum d'informations cliniques pouvant évoquer une MC doit être recueilli.

2.4.2. Echelle d'évaluation des symptômes

Une version modifiée de l'échelle de notation des symptômes gastro-intestinaux pour y inclure des symptômes extra-digestifs doit être utilisée. Cette échelle basée sur l'expérience clinique et la littérature en gastro-entérologie permet d'évaluer les désordres gastro-intestinaux communs. [77]

Le patient va évaluer l'importance, en attribuant une note (ou score) située entre 1 et 10 (de faible à sévère), à l'intensité et la fréquence de ses symptômes parmi la liste figurant dans le tableau suivant.

Symptômes digestifs	Symptômes extra-digestifs
Inconfort ou douleur abdominale	Maux de tête
Brûlures d'estomac	Fatigue
Remontées acides	Dermatite
Ballonnements	Fatigue
Nausées et/ou vomissements	Esprit embrumé
Borborygme	Douleurs musculo-articulaires
Distension intestinale	Lésions linguales ou buccales
Eructation	Evanouissement
Augmentation des flatulences	Autre
Augmentation ou diminution de la fréquence des selles	
Modification de la consistance des selles	
Besoins impérieux	
Sensation d'évacuation incomplète	

Fig. 15 : Symptômes à évaluer par les patients lors du diagnostic de l'INCG selon les critères des experts de Salerne [72]

2.4.3. Evaluation de la réponse au RSG

Elle se déroule en 4 phases :

- Le patient passe 6 semaines (au minimum) sous un RCG. Il complète l'échelle de notation des symptômes lors des quatrième, cinquième et sixième semaines. Les moyennes des notes de chaque symptôme évalué par le patient sont établies et servent de base pour la suite.
- La septième semaine, le patient démarre un RSG établi par un diététicien
- Il passe alors 6 semaines sous ce RSG et complète chaque semaine l'échelle de notation des symptômes. Un système de contrôle des repas et aliments pris par le patient doit être mis en place.
- Les données sont analysées : on identifie 1 à 3 principaux symptômes (ceux qui ont les notes les plus élevées, la note de base devant être supérieure à 3)

On compare alors la note de base de chacun des 1 à 3 principaux symptômes avec les notes obtenues au cours des 6 semaines sous RSG. Le test est considéré comme positif si au moins

une de ces notes est diminuée d'au moins 30% au moins 50% du temps (au moins trois semaines sur les 6 de RSG). Lorsque le test est négatif, on cherchera d'autres causes de SII possibles, comme l'intolérance aux FODMAP (Fermentable Oligo-Di-Mono-saccharides and Polyols) ou une surcroissance bactérienne de l'intestin grêle. [72]

2.4.4. Evaluation de la réponse à la réintroduction du gluten

Pour mettre en œuvre successivement l'étape précédente et la suivante, il faut que le patient concerné ne suive pas déjà un RSG. En effet, il faudrait alors envisager pour lui de reprendre un RCG et d'accepter de subir les manifestations cliniques liées à la réintroduction du gluten deux fois, sur des durées relativement longues. Les patients investigués qui sont déjà sous RSG ont constaté par eux-mêmes et donc hors suivi médical l'amélioration de leur état. On ne pratiquera donc que cette seconde étape chez eux si tel est leur choix, le diagnostic étant alors d'une qualité moindre. [72]

Déroulement

Il s'agit dans cette étape de pratiquer un test de provocation au gluten croisé contre placebo, idéalement en double aveugle (Double Blind versus Placebo Crossed Controlled Challenge ou DBPCCC), bien qu'un protocole en simple aveugle puisse suffire en clinique. Ce test de provocation comporte plusieurs phases successives dans le temps :

- Le patient passe 4 semaines sous un RSG strict, établi par un diététicien
- La cinquième semaine, le patient est aléatoirement sous RSG ou RCG : son régime alimentaire est le même dans les deux cas, à l'exception d'un « véhicule » contenant du gluten ou un placebo ingéré quotidiennement
- La sixième semaine dite semaine de lavage, le patient est à nouveau sous RSG
- La dernière semaine, le patient est sous RSG ou RCG selon qu'il était respectivement sous RCG ou RSG lors de la cinquième semaine

Le patient complète l'échelle d'évaluation des symptômes quotidiennement pendant la cinquième, la sixième et la dernière semaine. Les 1 à 3 principaux symptômes sont à nouveau identifiés et comparés : une diminution de 30% de la note d'au moins l'un d'entre eux entre la période sous RCG et RSG signe un diagnostic positif. Les auteurs signalent cependant que cette valeur est définie sans véritable fondement. Là encore, on recherchera d'autres causes de SII si le test est négatif. [72]

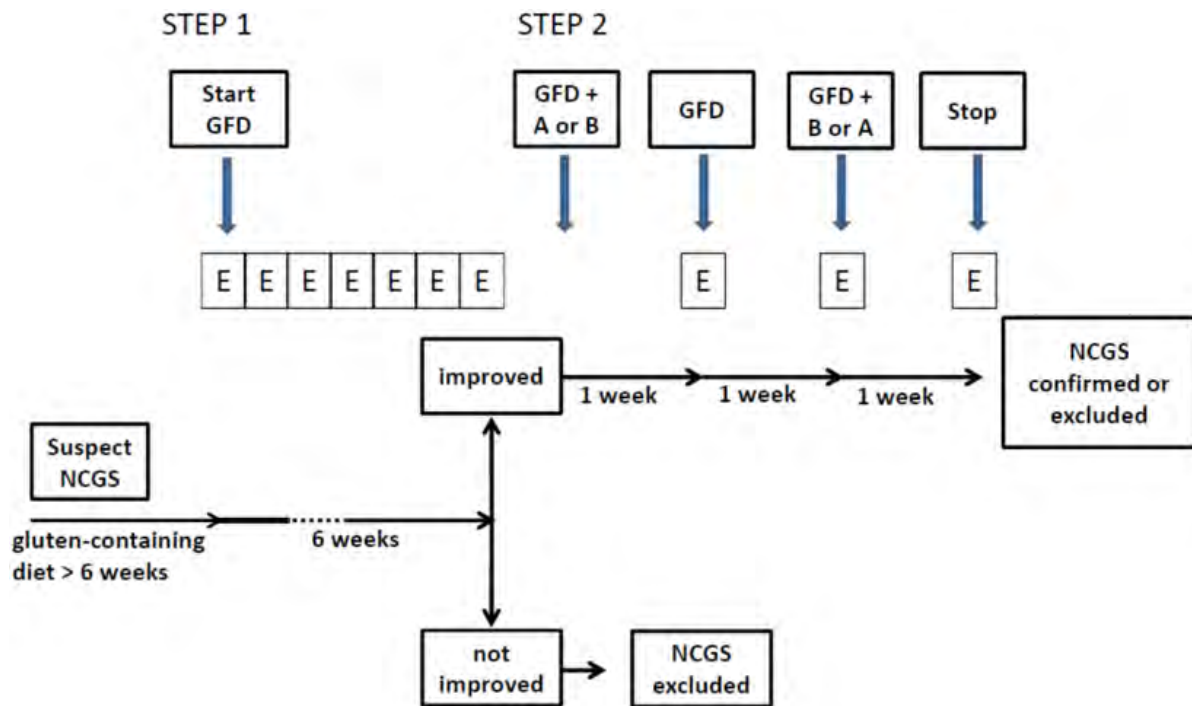


Fig. 16 : Schéma résumant le déroulement du diagnostic d'INCG selon les critères des experts de Salerne [72]

Véhicule

La dose quotidienne suggérée au cours du test de provocation au gluten est de 8 grammes, proche des 10 à 15 grammes quotidiens par habitants dans les pays occidentaux. [78] Cette dose doit être contenue dans un véhicule avec lequel elle se mélange de façon homogène et indifféremment du placebo. L'utilisation d'une capsule de gélatine n'est donc pas recommandée. L'idéal est d'utiliser un aliment cuisiné, dans lequel l'emploi de gluten ou de placebo ne permettra pas de faire de différences gustatives, de texture ou d'odeur. Le gluten doit y être réparti de façon homogène et l'aliment obtenu devrait être équilibré en termes de fibres, graisses, protéines et sucres. Par ailleurs, il faut avoir la garantie que le placebo ne contient pas la moindre trace de gluten. Les auteurs ne précisent pas la nature du véhicule idéal mais proposent une barre de muesli, du pain ou tout autre produit pâtisseries, pour leur facilité de mise en œuvre. [72]

2.4.5. Exploration des biomarqueurs

Cette méthode diagnostique a été mise au point pour une utilisation clinique courante mais aussi pour mener des études visant à améliorer la compréhension de l'INCG. Les experts réunis à Salerne suggèrent donc de suivre plusieurs marqueurs potentiels en parallèle de l'élimination et de la réintroduction du gluten, via des analyses de biologie médicale, voire des biopsies duodénales. Ainsi, le dosage des anticorps spécifiques de la MC, de cytokines pro-inflammatoires et des vitamines et minéraux sera souvent effectué, tout comme le typage HLA.

2.5. Existe-t-il réellement une INCG ?

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe ni marqueur biologique, ni critère histologique ou clinique permettant d'attester de la présence de l'INCG. Les enquêtes populationnelles au cours desquelles ont été identifiées les principales manifestations de l'INCG ne permettent pas de démontrer que le gluten en soit la cause spécifique. Le syndrome est récent et semble « exploser » à une époque où les produits sans gluten sont de plus en plus présents et mis en avant par la publicité et la presse. Mais quels sont les certitudes et pistes scientifiques existantes étayant ou infirmant l'existence de l'INCG ?

2.5.1. Mécanismes physiopathologiques évoqués

Augmentation de la perméabilité intestinale

Les effets du gluten observés chez les patients souffrant d'INCG pourraient trouver leur origine dans une augmentation de la perméabilité intestinale déclenchée par le gluten et allant de pair avec un état inflammatoire. Cela pourrait notamment expliquer les relations hypothétiques, bien que jamais démontrées, entre le gluten et l'autisme ou la schizophrénie. Le gluten rendrait l'intestin plus perméable, on parle « d'intestin poreux » (« leaky gut » en anglais). Il y aurait alors possibilité d'un passage de peptides du gluten ou d'autres peptides à travers la barrière intestinale vers la circulation générale. La barrière hémato-encéphalique pourrait à son tour être franchie, conduisant à une inflammation et des symptômes au niveau neurologique par affectation de la neurotransmission. Rappelons à nouveau que cette hypothèse n'a jusqu'à présent jamais été démontrée. [72] L'existence de cette dernière tient au fait qu'une étude de 2014 conclue à une positivité des anticorps IgG-AGA à la sérologie plus élevée dans une population de patients schizophrènes que dans la population générale. [79] Un case report

de la littérature fait également état d'hallucinations présentes depuis l'enfance chez une patiente, disparaissant lors de l'arrêt du gluten et réapparaissant à sa réintroduction. [80]

Différents auteurs ont comparé la perméabilité intestinale de patients atteints de MC et d'INCG avec des patients sains, *in vivo* et *ex vivo*. Sapone et al. ont réalisé un test au lactulose/mannitol chez 26 patients atteints d'INCG, 42 atteints de MC et 39 sujets sains. Les patients du groupe INCG étaient séronégatifs pour tous les anticorps spécifiques de la MC et leurs biopsies ne montraient pas d'atteinte supérieure au stade de Marsh I. Après 4 mois de challenge au gluten, on constatait une amélioration de leurs symptômes à l'arrêt de celui-ci. Les résultats du test lactulose/mannitol montraient une perméabilité intestinale plus élevée chez les patients atteints de MC par rapport aux deux autres groupes, mais ne permettaient pas de conclure à une augmentation significative de perméabilité intestinale chez les patients atteints d'INCG en comparaison des sujets sains. La quantification de l'expression des gènes codant pour les protéines des jonctions serrées de la muqueuse intestinale par PCR ne montre pas de différence entre les groupes, sauf pour les protéines claudine 4, qui font diminuer la perméabilité de l'intestin, et plus exprimées chez les patients du groupe INCG. Cela suggère que des mécanismes différents sont à l'œuvre dans la modification de la perméabilité intestinale entre la MC et l'INCG. [81]

Lors d'une étude menée en 2013, 45 patients répondant aux critères de Rome II, n'ayant jamais suivi de RSG, dont les sérologies de la MC sont négatives, non-fumeurs et n'ayant pas consommé d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) pendant une semaine avant les mesures de perméabilité ont été aléatoirement dispersés en deux groupes, l'un suivant un RSG et l'autre un RCG pendant 4 semaines. A l'issue de cette période, le test au lactulose/mannitol révélait une augmentation significative de la perméabilité intestinale chez les patients sous RCG par rapport aux patients sous RSG, pendant les deux premières heures du test. Cette augmentation était d'autant plus forte chez les patients dont le génotype est HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. La quantification des ARNm codant les protéines des jonctions serrées montrait cette fois une diminution significative des ARNm des zonula-occludens dans l'intestin grêle et le colon et de ceux des occludine 1 et claudine 1 dans le colon chez les patients sous RCG, suggérant un rôle du gluten, qui pourrait altérer l'expression de ces ARNm. L'effet était à nouveau plus marqué chez les patients HLA-DQ2 et HLA-DQ8. [82]

Une autre étude mettant cette fois en jeu la mesure de la résistance électrique transépithéliale sur des biopsies intestinales *ex vivo* suggère que l'exposition à la gliadine provoque l'augmentation de la perméabilité intestinale, chez les patients atteints de MC, d'INCG mais aussi chez les sujets sains. [83]

Mise en jeu du système immunitaire inné

Les analyses effectuées en marge des études précédemment citées montrent une augmentation plus importante de l'expression du Toll Like Receptor 2 (TLR2) intervenant dans les réactions immunitaires innées chez les patients atteints d'INCG par rapport aux patients atteints de MC. De plus, les concentrations d'IFN γ sont plus importantes chez les patients atteints de MC, évoquant un rôle moindre de l'immunité adaptative lors de l'INCG. [81]

Les sécrétions d'IL-10 et de TNF α par les cellules sanguines périphériques mononucléées des patients atteints de SII augmentent également en présence de gluten en comparaison d'un placebo, in vitro, appuyant de nouveau le rôle de la réponse immunitaire innée. [82]

Rôle du microbiote intestinal

Certains auteurs suggèrent que le gluten pourrait perturber l'homéostasie du microbiote intestinal de certains individus. Le microbiote engendré pourrait perturber la sécrétion des cytokines inflammatoires et troubler la motilité intestinale. [84]

2.5.2. Des essais aux résultats contradictoires

Des investigations plus poussées, appliquant des critères diagnostiques plus rigoureux et utilisant pour certaines un protocole s'approchant des critères de Salerne ont été menées, avec des résultats finaux nuancés voire contradictoires.

Caroccio et al. 2012

Nous partons de cette étude car elle ne s'intéresse pas à la sensibilité au gluten mais au blé (INCB). Il s'agit d'une étude rétrospective sur les dossiers cliniques de patients suivis dans les hôpitaux de Palerme et Sciacca entre janvier 2001 et juin 2011. Tous les dossiers de patients ayant des signes cliniques de SII ont été analysés. [85]

Critères d'inclusion :

- SII selon les critères de Rome II
- Sérologies négatives pour les IgA-TGt2 et les IgA-EMA
- Absence d'atrophie villositaire dans les biopsies
- Prick-tests et sérologies négatives pour l'AB
- Résolution des symptômes sous RSG et recrudescence sous RCG

Les critères de Rome II sont utilisés car les critères de Rome III ont été mis au point en 2006, ils n'existaient tout simplement pas au moment des consultations des premiers patients sélectionnés. [85]

Critères d'exclusion :

- Déficience en IgA
- Auto-exclusion du blé dans le régime alimentaire
- Absence du protocole de challenge en double aveugle contre placebo

Ces critères permettent de s'assurer de l'absence de MC et d'AB. L'exclusion des patients ayant d'eux-mêmes éliminé le blé de leur alimentation écarte les patients ayant une idée préconçue de la cause de leurs symptômes et réduit ainsi l'effet placebo. [85]

Déroulement du DBPCCC :

Après avoir complété un questionnaire destiné à évaluer les diverses hypersensibilités alimentaires auto-rapportées par les patients, ceux-ci suivent un régime incluant une dose quotidienne de 30 grammes de blé pendant 2 à 4 semaines. Ils démarrent ensuite un régime excluant le blé, le lait de vache, les tomates et le chocolat, pour une durée de 4 semaines. Les patients présentant une hypersensibilité alimentaire sont invités à éviter le ou les aliments qui en sont responsables. Tout en continuant ce régime, ils vont en plus ingérer quotidiennement des gélules contenant soit du blé, soit un placebo pendant 2 semaines. La semaine suivante est une semaine de lavage, sans ingestion de capsule. Les 2 dernières semaines, les patients ingèrent les gélules contenant le blé ou le placebo suivant lequel ils ont déjà utilisé les semaines précédentes. Cette procédure est réalisée en double aveugle. [85]

Les patients complètent un questionnaire avec une échelle d'évaluation de l'ensemble de leurs symptômes de 0 à 100 durant toutes les phases du challenge. Ils évaluent selon la même échelle leurs symptômes pris séparément.

Le même protocole est appliqué en utilisant des protéines de lait de vache est appliqué chez ces mêmes patients, à au moins 4 semaines d'intervalle. [85]

Résultats :

920 patients remplissaient au départ les critères d'inclusion. Parmi eux, 276, soit un tiers, ont un diagnostic positif d'INCG : leur score sur l'échelle d'évaluation des symptômes globaux tombe en dessous de 10 lors de la période de régime sans gluten et augmente d'au moins 30 lors de la période pendant laquelle ils ingèrent les gélules contenant du blé. De plus, le score ne varie pas de façon significative entre la période de régime sans blé et la période pendant laquelle ils ingèrent les gélules contenant le placebo. 11 patients ont abandonné le challenge pour cause de symptômes trop importants, tous au cours des deux semaines pendant lesquelles ils ingéraient les gélules content du gluten.

Les scores augmentent significativement au cours de la période blé par rapport à la période initiale de 4 semaines sans blé, dès la première semaine, et continuent d'augmenter jusqu'à la fin de la deuxième. Pendant la période placebo, aucune différence significative n'apparaît par rapport à la période initiale de 4 semaines sans blé. [85]

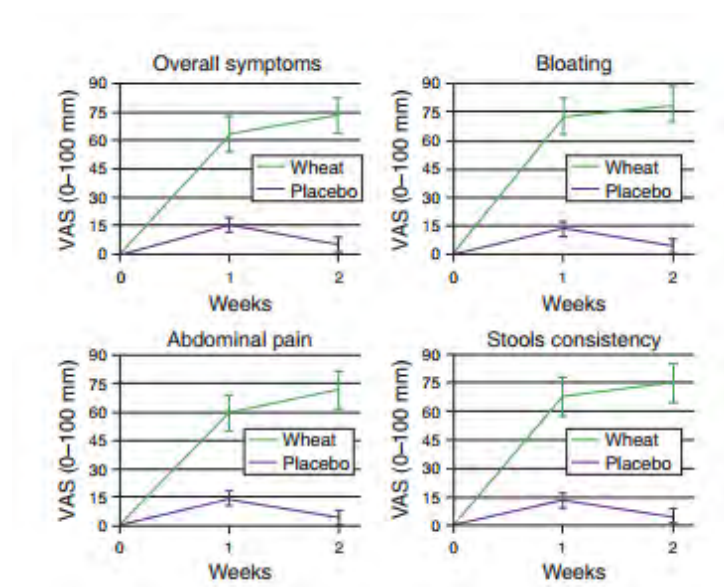


Fig. 17 : Moyennes des scores attribués par les patients à l'ensemble des symptômes (overall), aux douleurs abdominales (abdominal pain), aux ballonnements (bloating) et à la consistance des selles (stool consistency) au cours du DBPCCC [85]

Cette étude met en lumière l'existence d'une population sensible au blé parmi des patients souffrant de SII, en traitant un échantillon de taille importante. On ne peut par contre pas connaître l'élément responsable de la sensibilité dans le blé. Elle s'appuie sur un DBPCCC qui se rapproche grandement de la méthode de référence établie ultérieurement mais souffre d'une réalisation rétrospective.

Les bilans biologiques pratiqués au cours de l'essai montrent que les patients identifiés comme souffrant d'INCG présentent des sérologies pour les IgG-AGA et IgA-AGA positives plus fréquentes (55% et 40%) que dans un premier groupe contrôle de patients souffrant de SII mais n'ayant pas répondu au DBPCCC (14% et 10%), mais moins fréquentes que dans un second groupe contrôle constitué de patients atteints de MC (78% et 72%). De plus, 90% des patients atteints d'INCG montrent une biopsie classée au stade Marsh I (100% pour le groupe contrôle MC et 0% pour les groupe contrôle SII). Les patients atteints d'INCG présentent également beaucoup plus souvent une anémie ferriprive marquée et une perte de poids en comparaison du groupe contrôle SII. [85]

Biesiekierski et al. 2011

Contrairement à la précédente, cette étude tente de déterminer s'il existe une sensibilité au gluten et non au blé. Il s'agit d'une étude prospective réalisée par une équipe australienne. Elle compare les symptômes de deux groupes de patients souffrant de SII lorsqu'ils sont sous RSG ou RCG. Les patients ont été recrutés via des annonces dans les journaux de Melbourne, des newsletter internet et des praticiens de la diététique. [86]

Critères d'inclusion :

- SII selon les critères de Rome III
- Amélioration des symptômes sous RSG et adhésion à un RSG depuis au moins 6 semaines
- MC exclue par typage HLA-DQ2/8 négatif ou biopsie ne montrant pas d'altération de la muqueuse intestinale (Marsh 0) chez les patients HLA-DQ2/8 positif.

On remarque que l'allergie au blé n'est pas envisagée chez ces patients et que l'exclusion de la MC est incomplète, bien que les critères sélectionnés soient fortement prédictifs. Les sérologies réalisées en parallèle de l'étude montreront par la suite que les patients présentaient tous un résultat négatif pour tous les anticorps spécifiques de la MC. [86]

Critères d'exclusion :

- Coexistence d'une maladie gastro-intestinale significative (cirrhose, MICI)
- Consommation excessive d'alcool
- Prise d'AINS [86]

Déroulement :

Les patients sont aléatoirement répartis en deux groupes, le groupe A recevra du gluten et le groupe B un placebo. Les deux premières semaines, ils suivront un RSG, contrôlé via un agenda des menus. Les 6 semaines suivantes, ils suivront le même régime mais ingéreront en plus quotidiennement un muffin et deux tranches de pain, contenant au total 16 grammes de gluten pour le groupe A et ne contenant pas de gluten pour le groupe B, selon une procédure en double aveugle. La base de préparation pour ces aliments est identique, on ajoute simplement du gluten isolé dans les préparations destinées au groupe A. La persistance du gluten après cuisson est vérifiée et les aliments sont soumis à cinq sujets extérieurs à l'étude, qui ne parviennent pas à les distinguer en termes d'aspect, de goût, d'odeur et de texture. Les muffin et tranches de pain non consommés sont retournés après 3 et 6 semaines afin de contrôler l'observance des patients au protocole ; ils continuent également de compléter un agenda de leurs menus, permettant d'affirmer qu'aucune autre source de gluten n'est introduite dans leur régime.

A la fin de chaque semaine, le patient complète un questionnaire lui demandant si ses symptômes étaient contrôlés au cours de la semaine passée ainsi qu'une évaluation de l'intensité de l'ensemble des symptômes et des symptômes pris isolément (ballonnements, douleurs abdominales, nausée, fatigue, consistance des selles non satisfaisantes) sur une échelle de 0 à 100. [86]

Résultats :

34 sujets sont retenus, 19 sont répartis dans le groupe A et 15 dans le groupe B. Les contrôles des agendas de menus et les comptes de pain et de muffin retournés montrent une observance proche de 100%. 9 patients au total arrêtent l'essai en cours pour cause de symptômes insupportables, sans différence significative d'appartenance au groupe A ou B. 68% des patients du groupe A ont estimé que leurs symptômes étaient insuffisamment contrôlés durant au moins la moitié des six semaines, contre 40% dans le groupe B. Sur l'ensemble de l'étude, les différences de scores d'intensité de la fatigue, des douleurs abdominales, de l'insatisfaction de la consistance des selles et des symptômes pris dans leur

ensemble sont significativement plus élevées dans le groupe ayant reçu le gluten que dans le groupe ayant reçu le placebo, et ce dès la première semaine. [86]

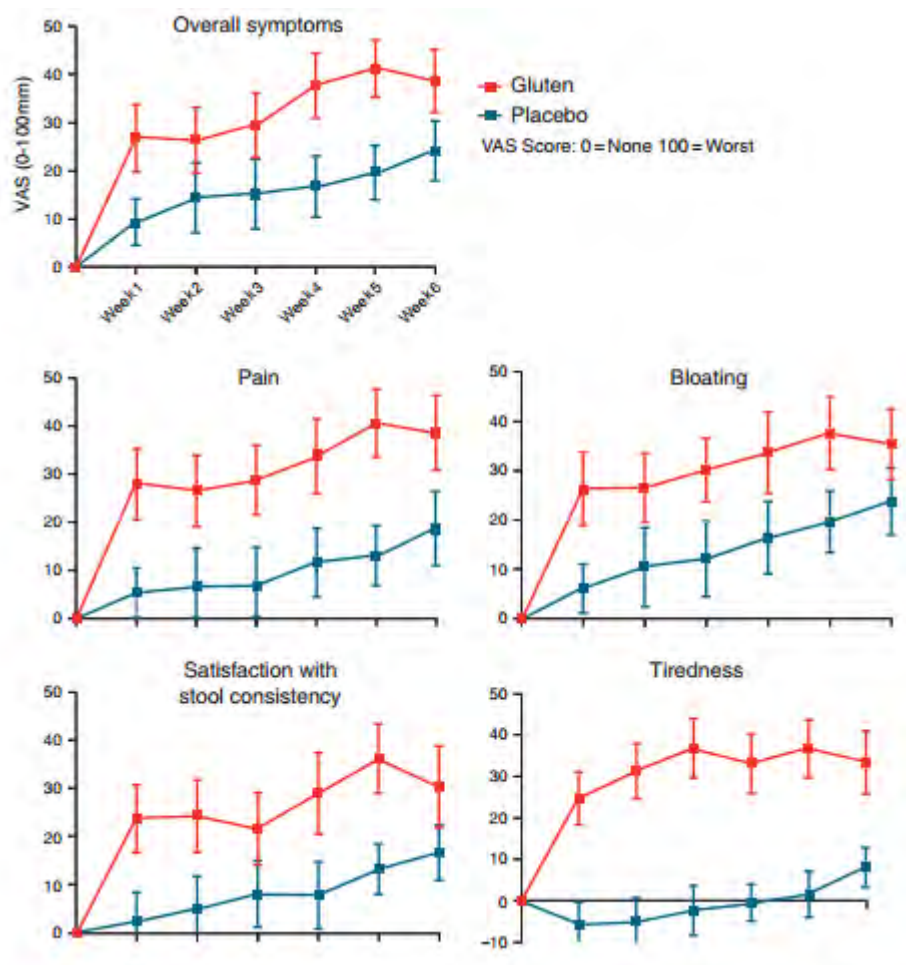


Fig. 18 : Symptômes pour lesquels on observe des différences significatives de scores entre les groupes A et B [86] (tiredness signifie fatigue)

Cette étude met en évidence une intensité de symptômes plus élevée lorsque le régime alimentaire inclue du gluten. Elle traite cependant un groupe de patients de petite taille et ne met pas en jeu de challenge croisé, on compare donc deux groupes de patients distincts, ce qui constitue un biais.

Les bilans biologiques réalisés en parallèle de l'essai ne montrent pas de variation significative de la concentration sanguine de la Protéine C Réactive (CRP) entre le groupe sous gluten et le groupe sous placebo, ni de différence de perméabilité intestinale par test d'absorption lactulose/mannitol. [86]

La même équipe australienne publie de nouveaux résultats en 2013. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont strictement identiques à l'étude précédente.

Déroulement du DBPCCC :

Les patients sont d'abord soumis à une semaine de RSG puis à deux semaines de RSG et régime pauvre en FODMAP, qui sont des sucres à courtes chaîne, difficilement digestibles, fermentescibles, également connus pour déclencher des symptômes intestinaux chez certains patients atteints de SII. Ils sont ensuite randomisés et répartis en 3 groupes, qui vont successivement suivre le même régime qu'au cours des deux semaines passées, avec addition de trois éléments différents. Chaque groupe suivra une semaine A au cours de laquelle sont ajoutés 16 grammes de gluten quotidiennement, une semaine B avec 2 grammes de gluten quotidiennement et une semaine C avec un placebo. Entre chaque semaine A, B et C, le patient reprend un régime sans gluten ni FODMAP (période de lavage) pendant deux semaines au minimum, que l'on prolonge éventuellement jusqu'à disparition des symptômes. Ce protocole se déroule en double aveugle et l'ordre des semaines est aléatoire. Le choix de durée d'une semaine de challenge résulte de l'étude précédente, qui montre une recrudescence des symptômes dès la première semaine.

Plusieurs mois après, les patients donnant leur accord participent à un rechallenge, avec des durées de challenge de 3 jours et de lavage de 3 jours prolongeables jusqu'à disparition des symptômes.

Tout au long de l'étude, les symptômes sont évalués par le patients sur une échelle de 0 à 100, individuellement et dans leur ensemble. La fatigue est évaluée sur une échelle à part. Le gluten ou le placebo sont incorporés directement dans des plats qui sont ensuite congelés et distribués aux sujets. Ils sont indistinguables par tous les aspects, ce qui est vérifié par un panel de personnes extérieures. Les plateaux repas sont retournés afin d'évaluer l'observance des patients. [87]

Résultats :

L'observance des régimes imposés est proche de 100% tout au long de l'étude. 37 patients participent au premier challenge. Après deux semaines de RSG réduit en FODMAP, l'ensemble de leurs symptômes est significativement amélioré.

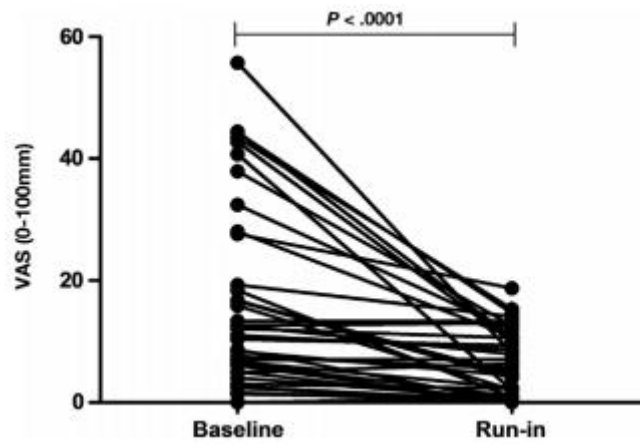


Fig. 19 : Chute des scores d'évaluation des symptômes après deux semaines de régime pauvre en FODMAP [87]

Après chaque semaine A, B ou C, les symptômes empirent légèrement, mais de façon non significative par rapport aux 2 semaines de RSG et pauvre en FODMAP. De plus, on n'observe pas de différence significative dans l'exacerbation des symptômes entre les semaines A, B, C.

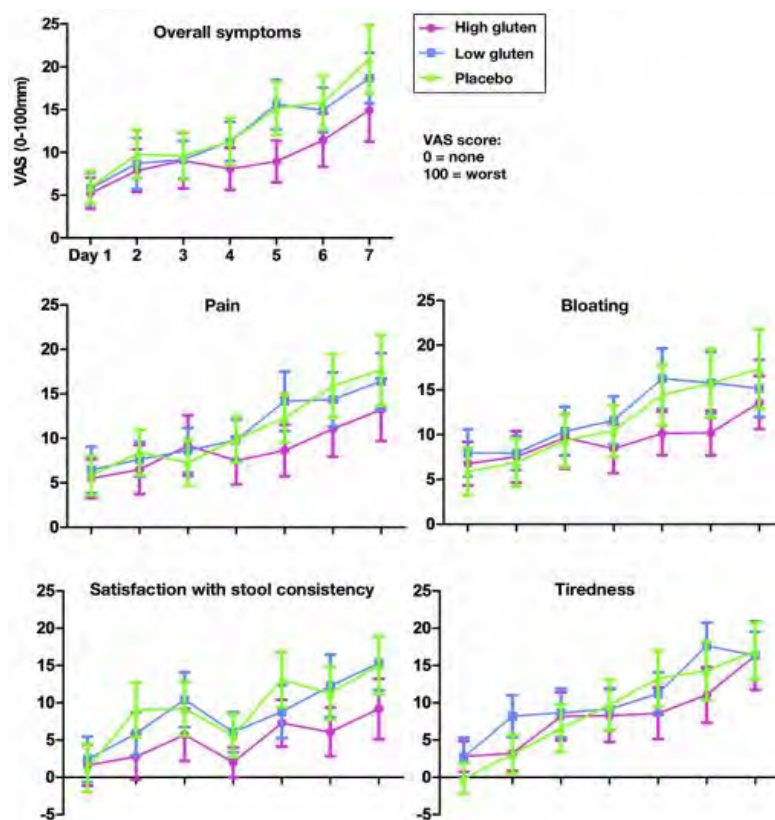


Fig. 20 : Absence de différence significative dans l'évaluation des symptômes entre les semaines A, B et C [87]

22 patients participent au second challenge. Les mêmes résultats sont observés. En outre, lorsque l'on analyse les réactions d'un même patient au cours du premier et du second challenge, il apparaît que les symptômes induits par le gluten à forte ou faible dose ou le placebo ne sont pas reproductibles. Au cours des deux challenges, on remarque que la recrudescence de symptômes est plus importante au cours de la première semaine de réintroduction d'un élément (gluten ou placebo), qu'au cours des semaines suivantes, indépendamment de sa nature.

Cette étude montre qu'après réduction de l'apport alimentaire en gluten et en FODMAP, la réintroduction du gluten à forte ou faible dose n'induit pas de symptômes spécifiques. De plus, aucune réaction reproductible n'est observable. Les auteurs avancent qu'il est possible que les effets du gluten nécessitent la présence conjointe de FODMAP pour se révéler, d'autant plus que de nombreuses céréales qui contiennent du gluten contiennent beaucoup de FODMAP. Ces résultats sont les premiers à aller à l'encontre de l'hypothèse du gluten comme inducteur spécifique de symptômes chez les patients que l'on pensait souffrir d'INCG. Un fort effet nocébo apparaît lors de la réintroduction de quelque élément que ce soit, renforcé par la faible durée des périodes de challenge : les examens biologiques pratiqués en parallèle concentrés sur une semaine au lieu de six dans l'étude précédente augmentent cet effet.

Un complément d'étude lors du rechallenge de 3 jours montre cependant une recrudescence significative de sentiment dépressif spécifique au gluten. Ceci pourrait expliquer pourquoi les patients atteints d'INCG se sentent mieux sous RSG malgré la persistance de symptômes intestinaux. [87]

Zanini et al. 2015

Il s'agit d'une étude prospective publiée en 2015 en Italie, recrutant ses patients par téléphone suite à la revue de leurs dossiers médicaux après passage en clinique. Ces patients ont reçu un diagnostic positif d'INCG entre 2008 et 2013. [88]

Critères d'inclusion :

- Patients suivant un RSG depuis au moins 6 mois, percevant le gluten comme responsable de leurs symptômes
- Intensité des symptômes inférieure à 4 sur une échelle d'évaluation de 1 à 10 sous RSG et augmentant lors de l'ingestion de gluten [88]

Critères d'exclusion :

- Allergie au blé écartée par sérologie
- MC écartée par sérologie négative pour les IgA-TGt2 et/ou IgA-EMA et biopsie montrant un stade inférieur à Marsh III.

L'exclusion de la MC n'est ici pas parfaite. [88]

Déroulement du DBPCCC :

Les patients sont ici placés sous RSG pendant 3 mois sous contrôle d'un diététicien. Ils sont ensuite répartis aléatoirement en deux groupes et suivront le même régime avec ajout d'un sachet contenant 10 grammes de farine avec gluten par jour à mélanger à un plat lors de la semaine A et un sachet contenant 10 grammes de farine sans gluten lors de la semaine B. Les sachets et farines sont indistinguables. Une période de lavage de deux semaines sépare les semaines A et B, qui sont croisées entre les deux groupes, la totalité se déroulant en double-aveugle. Les sachets sont retournés afin de contrôler l'observance des patients. Ceux-ci complètent une échelle d'évaluation de leurs symptômes et il leur est demandé à la fin de chaque semaine quelle était selon eux la nature de la farine ingérée. [88]

Résultats :

Sur les 35 patients participant, 34% réussissent à identifier la farine contenant du gluten, 49% identifient la mauvaise farine et 17% n'ont aucune récurrence de symptômes. L'ordre des semaines A et B n'a pas d'influence sur la capacité à identifier la farine. La recrudescence de symptômes parmi les patients reconnaissant la bonne farine est significative.

Cette étude montre que parmi des patients diagnostiqués quelques années plus tôt comme souffrant d'INCG, un tiers seulement est capable d'identifier une recrudescence de symptômes liés au gluten. Ceci peut être dû au fait que l'INCG est un état transitoire. Les résultats montrent également que 17% de ces patients ne présentent aucun symptôme lors de la réintroduction du gluten. Ces patients ont peut-être subi un fort effet nocébo au moment du diagnostic initial. Les résultats complémentaires ne montrent pas de corrélation entre le génotype HLA (DQ2 ou DQ8) et la sensibilité au gluten ni entre un stade Marsh I ou II et la sensibilité au gluten. Cependant, le faible nombre de patients ne permet pas de donner des résultats fiables. [88]

Di Sabatino et al. 2015

Une nouvelle étude prospective est publiée en 2015. Elle met elle-aussi en œuvre un DBPCCC, en utilisant une faible dose de gluten ou un placebo dans un échantillon de 61 patients présentant des symptômes qu'ils pensent liés au gluten. L'exclusion de la MC et de l'AB sont bien réalisés et les patients sensibles aux FODMAP sont exclus, bien que la méthode de diagnostic de cette intolérance ne soit pas communiquée, marquant un biais important. Les patients absorbent quotidiennement des gélules contenant 4.375 grammes de gluten ou 4.375 grammes d'amidon de riz en tant que placebo, choisi pour sa faible fermentescibilité.

L'étude conclue là aussi que la réintroduction du gluten à faible dose induit une recrudescence significative des symptômes chez ces patients. Cependant, la différence d'intensité des symptômes entre les régimes contenant le gluten et le placebo n'est pas nettement marquée. [89]

Elli et al. 2016

Il s'agit de l'étude la plus récente (2016) mettant en jeu un DBPCCC se rapprochant le plus des critères de Salerne. Les patients sont recrutés en centres de gastroentérologie en Italie, pendant 14 mois. [90]

Critères d'inclusion :

- SII selon les critères de Rome III lors d'un RCG
- Absence de déficit en IgA
- AB écartée par sérologie et Prick test
- MC écartée par sérologie négative des IgATGt2 et biopsie chez les patients à risque (parents aux premier degrés atteints de MC par exemple) [90]

Critères d'exclusion :

- Troubles psychologiques, MICI, antécédents anaphylactiques, diabète, maladie auto-immune
- Suivi d'un RSG au cours des six derniers mois

L'exclusion de la MC est incomplète. Cette étude est la première à intégrer des patients parmi lesquels aucun ne suit un RSG depuis une période conséquente. [90]

Déroulement du DBPCCC :

Les symptômes des patients sont évalués en début d'essai grâce à une échelle, pendant qu'ils sont sous RCG, ainsi que leur état mental grâce à une autre échelle spécifique. Ils notent également de 0 à 10 leur satisfaction vis-à-vis de leurs symptômes (l'échelle est inversée, 0 correspond à « aucune satisfaction»). Seuls les patients attribuant une note inférieure à 4 sont retenus afin d'éviter la sélection de patients pour lesquels l'effet placebo pourrait jouer un rôle trop important. Ils sont alors soumis à un RSG contrôlé pendant 3 semaines. A l'issue de ces trois semaines, ceux qui présentent une amélioration des symptômes de plus de 3 unités sont identifiés comme répondant à l'exclusion du gluten et poursuivent l'essai : ils sont aléatoirement répartis en deux groupes et vont ingérer quotidiennement 5.6 grammes de gluten ou de placebo (amidon de riz) sous forme de gélules pendant une semaine. Les deux semaines sont séparées d'une semaine de lavage. [90]

Résultats :

L'observance des RCG, RSG et de la prise des capsules est proche de 100%. Sur les 140 patients recrutés, 101 patients présentent une réponse positive à l'élimination du gluten et 98 démarrent la seconde phase. La réintroduction du gluten induit une recrudescence significative des symptômes chez 28 patients (patients répondants) et n'en induit pas chez 69 patients (1 patient interrompt l'essai). Le fait que le gluten soit pris en première ou deuxième semaine n'influe pas sur la recrudescence de symptômes dans le groupe de patients répondants. Au sein du groupe non répondant, 14 sujets présentent une augmentation significative des symptômes pendant la période de prise de placebo, comparée à la période de prise de gluten.

Dans cette étude qui suit de près les critères de Salerno, 14% de l'effectif initial, constitué de patients souffrant de SII dont on soupçonne le gluten d'être la cause sont identifiés comme souffrant d'INCG, soit une proportion assez faible. Cependant, les patients insuffisamment améliorés (amélioration de moins de 3 unités sur l'échelle d'évaluation de la satisfaction des symptômes) n'ont pas complété la seconde phase, au cours de laquelle ils auraient peut-être été identifiés comme souffrant d'INCG. Un fort effet nocébo est à nouveau mis en avant, 7% de l'effectif initial présente une réaction plus importante à l'ingestion du placebo qu'à l'ingestion du gluten. Enfin, le rôle des FODMAP est évoqué par l'exclusion de patients qui souffriraient

de sensibilité à ces éléments sans que le diagnostic de cette sensibilité soit détaillé et l'élimination de ceux-ci n'est pas mise en œuvre, ne permettant pas d'infirmar les résultats présentés par Biesiekierski et al. [90]

2.5.3. Autres causes possibles de l'INCG

Les FODMAP

Comme le suggèrent les résultats cités précédemment, les FODMAP pourraient être responsables du déclenchement de symptômes chez les patients présentant un diagnostic d'INCG. Ils comprennent des molécules de tailles variables, comme le fructose, le lactose, les fructanes et les galactanes et des polyols comme le sorbitol, le maltitol ou le xylitol. Leurs propriétés communes sont :

- D'être peu absorbés dans l'intestin par faible transport transépithélial, taille trop importante ou manque d'activité enzymatique
- De présenter une activité osmotique active (comme c'est le cas pour une molécule laxative synthétique, le lactulose)
- D'être rapidement fermentés par les bactéries intestinales [91]

Des expérimentations ont mis en évidence le lien entre ingestion de FODMAP et symptômes digestifs comme les ballonnements, douleurs abdominales, nausées, diarrhées et constipation, d'autant plus chez les personnes atteintes de SII. Réduire les apports en FODMAP donne de bons résultats pour réduire de tels symptômes, l'exemple le plus répandu étant la réduction de l'apport en lactose. Il apparaît que réduire les apports en une plus large variété de FODMAP donne des résultats encore meilleurs. Cela s'explique par le fait que même si l'absorption des FODMAP est normale, certaines personnes n'ont en revanche pas une réponse normale à la distension luminale (réponse générée par le système nerveux entérique) et subissent un inconfort et des symptômes.

Les symptômes rapportés par les patients qui souffrent d'INCG pourraient être liés aux FODMAP, ceux-ci étant présents dans le blé et l'orge, ainsi que de nombreuses autres céréales. [91]

Les inhibiteurs d'amylase/trypsine

La fraction albuminique des protéines du blé contient une famille de plus de 15 protéines appelées inhibiteurs d'amylase/trypsine (ATI). Parmi elles, certaines α -ATI sont capables d'induire une réponse immunitaire innée in vitro et même in vivo. Lors de recherches sur les effets des gliadines sur la réponse immunitaire innée, Junker et al ont mesuré une sécrétion dose-dépendante d'IL-8, TNF et MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) par des monocytes exposés in vitro à une fraction de gliadines traitée de façon à imiter la digestion intestinale.

Des monocytes de souris n'exprimant pas les récepteurs Toll like receptor 4 (TLR4) stimulés par adjonction au milieu de fraction de gliadine ne montrent pas d'augmentation de sécrétion des cytokines précédemment citées comparées à des monocytes compétents qui eux répondent à cette stimulation.

La séparation par HPLC des protéines contenues dans la fraction de gliadines utilisée dans ces expérimentations a été effectuée, afin d'affiner la recherche de la séquence antigénique interagissant spécifiquement avec les TLR4 pour induire la sécrétion d'IL8. Il est par la suite démontré que la sécrétion d'IL8 est fortement stimulée par les fractions ω 1.2 et ω 5-gliadines. Cependant l'utilisation d'un peptide synthétique pur mimant la séquence des ω 5-gliadines n'engendre pas de sécrétion d'IL8. De plus amples investigations montrent la présence dans la fraction de ω 5-gliadines d'un peptide de 15 kDA, hydrosoluble, qui se révèle appartenir à la famille des ATI. En comparaison à la fraction de gliadine complète initialement utilisée, ce peptide seul induit une sécrétion d'IL8 par les monocytes beaucoup plus importante. Il a de plus été démontré que cet ATI provoque la sécrétion d'IL12 par des cellules dendritiques humaines, qui activent les LTCD4.

Enfin, un test de coimmunoprécipitation entre cet ATI et le TLR4 s'est révélé positif, confirmant leur capacité d'interaction directe. [92]

Diagnostics alternatifs

Les symptômes peu spécifiques de l'INCG doivent encourager les praticiens à envisager d'autres diagnostics, d'autant plus chez les patients chez qui n'est pas pratiqué de DBPCCC pour clarifier leur sensibilité au gluten. Lors de l'étude réalisée par Tavakkoli et al, s'intéressant à 84 patients évitant le blé et le gluten et pour lesquels la MC est exclue, des examens plus poussés ont permis de proposer un diagnostic alternatif dans 30% des cas :

- Surcroissance bactérienne de l'intestin grêle chez 50% des sujets
- Intolérance au fructose
- Intolérance au lactose
- Colite microscopique
- Gastroparésie
- Dysfonctionnement du plancher pelvien [75]

Une telle proportion de diagnostics alternatifs possibles montre la nécessité d'enquêter de façon plus exhaustive sur l'origine possible des maux dont se plaignent les patients incriminant le gluten.

Autres

D'autres molécules du blé et des céréales pourraient être impliquées, comme les lectines, dont certaines résistent aux enzymes digestives ou l'agglutinine du germe de blé, qui a été identifiée comme pouvant stimuler le relargage de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et les macrophages. De plus amples recherches sont nécessaires pour évaluer leurs rôles éventuels dans l'induction de symptômes. [93]

2.6. Comparaison avec les principaux autres troubles liés au gluten

L'INCG reste à ce jour mal caractérisée et les résultats contradictoires de la littérature remettent parfois en cause son existence. Le tableau suivant permet de la situer par rapport à la MC et à l'AB :

Caractéristiques	MC	INCG	AB
Prévalence	1%	0,6 à 6%, 1% semble cependant plus proche de la réalité	1%
HLA	DQ2/DQ8 à 95% au moins	DQ/DQ8 autour de 50%	Pas d'influence
Anticorps dans le sérum	TGt2, EMA, DGP,AGA	IgG-AGA : 40 à 50%	IgE diverses IgG-AGA : 25%
Histologie	Marsh I à IIIc, stades III ++	Marsh 0 à I	Marsh 0 à II
Délai de survenue des symptômes	Quelques jours à semaines	Quelques heures à jours	Quelques minutes
Symptômes	Digestifs et extra-digestifs		
Mortalité	Augmentée	Inconnue	Augmentée (anaphylaxie)

Fig. 21 : Comparatif de l'INCG, de la MC et de l'AB [94]

Les carences dans les connaissances sur l'INCG posent la question de la pertinence de la mise en place d'un RSG chez les patients, qui comme nous allons le voir dans la partie suivante présente des risques.

3. Le régime sans gluten et son intérêt

3.1. Popularité du RSG

Tous les consommateurs que nous sommes peuvent s'accorder sur le fait que nous n'entendons vraiment parler du RSG autour de nous que depuis un temps assez court. Les produits sans gluten s'affichent de façon beaucoup plus visible dans les commerces, qui les présentent aux mêmes rayons que les produits « bio » ou « diététiques ». Ces produits sont vendus comme des « nouveautés » et font désormais l'objet de publicité à la télévision, sur internet et dans la presse écrite, notamment la « presse santé ».

3.1.1. Tendances chez les consommateurs

L'évolution du nombre de requêtes sur le moteur de recherche « google » pour les termes « gluten-free diet » au niveau mondial et « régime sans gluten » en France montre une augmentation régulière depuis 2004, alors que le nombre de diagnostic de maladie cœliaque n'a pas connu de croissance majeure depuis cette même année :

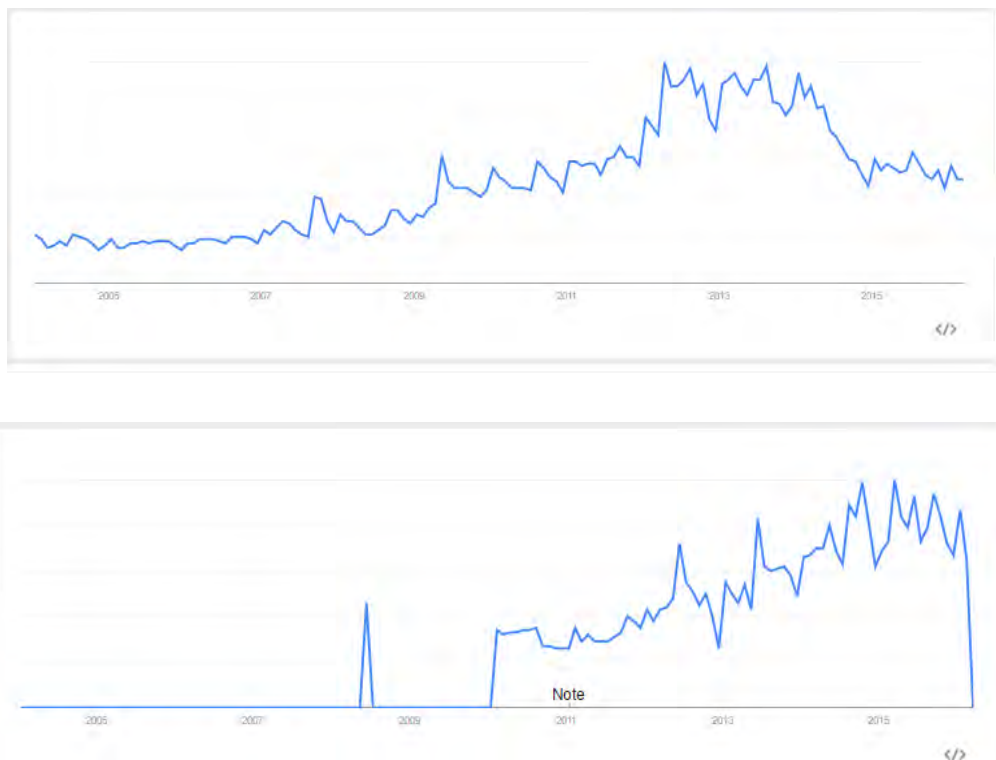


Fig. 22 : Evolution des recherches google pour les termes « gluten-free diet » aux USA et « régime sans gluten en France [95]

La comparaison des nombres de requêtes pour les termes « gluten-free diet », « low-fat diet » (régime pauvre en graisses) et « low-carbohydrates diet » (régime pauvre en sucres) confirme les phénomènes de mode autour des régimes, l'un en remplaçant un autre. On peut supposer en extrapolant que le RSG « passera de mode » d'ici peu de temps.

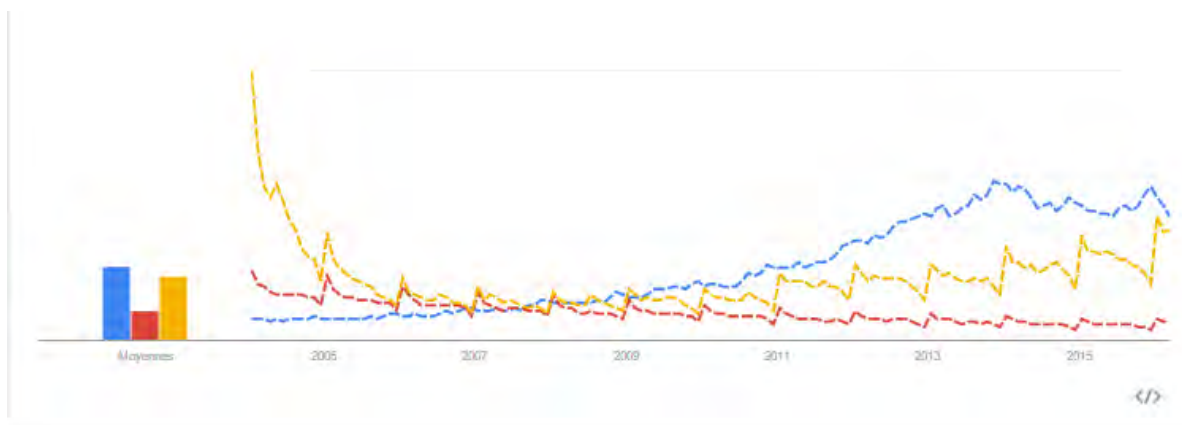


Fig. 23 : Evolution des recherches google pour les termes « gluten-free diet » (en bleu), « low-fat diet » (en rouge) et « low-carbohydrates diet » (en jaune) [95]

Des études de marketing ont étudié les raisons avancées par les consommateurs qui choisissent de consommer des aliments sans gluten au Canada, représentées par la figure suivante :

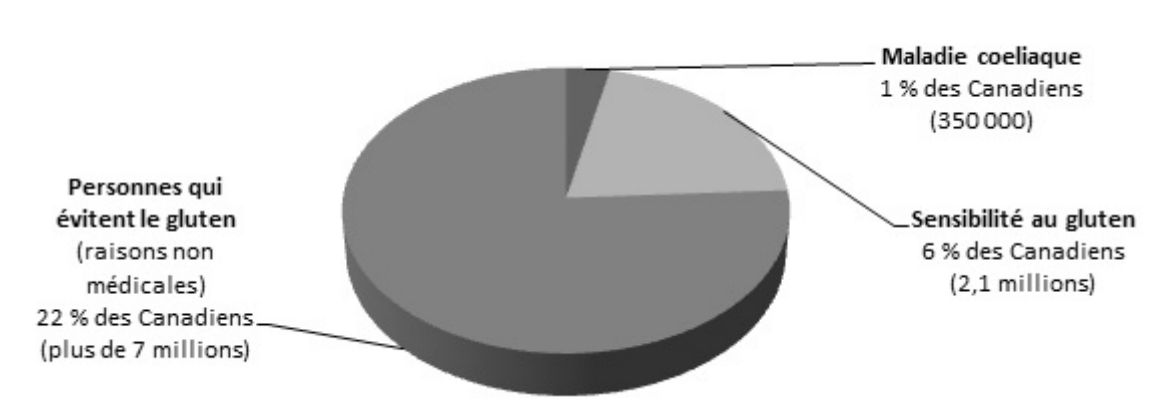


Fig. 24 : Raisons avancées par les consommateurs canadiens pour éviter le gluten [96]

Une étude plus poussée donne les raisons évoquées par les consommateurs américains évitant le gluten, représentées par la figure suivante :

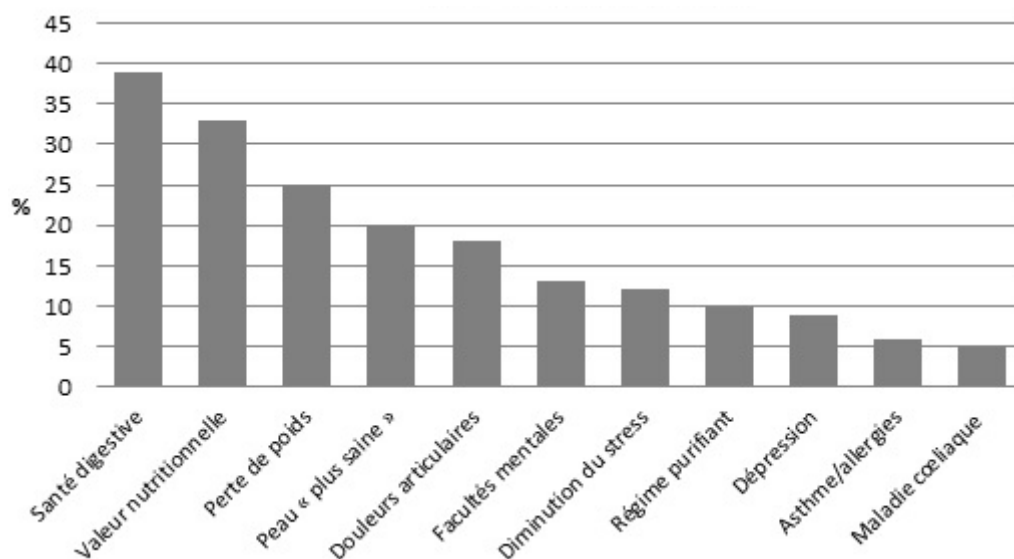


Fig. 25 : Raisons avancées par les consommateurs américains pour éviter le gluten [97]

Ces données révèlent que beaucoup de consommateurs n'ont ni MC, ni INCG, mais aussi que leurs objectifs comme la perte de poids ne correspondent pas toujours à des effets démontrés du RSG.

Différents sondages révèlent qu'un américain sur quatre souhaite réduire sa consommation de gluten et que 31% des américains qui ne consomment pas d'aliments sans gluten souhaitent les essayer. [97]

3.1.2. Le RSG dans la presse

On trouve beaucoup d'articles de presse en ligne traitant du gluten, dans lesquels les sources d'information manquent la plupart du temps mais où l'on reconnaît certaines stratégies de mise en avant du régime et des produits. Par exemple, un article du site www.lamanchette.fr titre « Le régime sans gluten à la mode ». L'article nomme des « stars » comme Lady Gaga ou Victoria Beckham qui suivent un RSG pour « éliminer les kilos superflus » et prend l'exemple du joueur de tennis professionnel Novak Djokovic, qui suit un RSG depuis l'année 2011, se plaignant à l'époque de migraines et de fatigue. L'article commente les performances du sportif qui ont suivi de façon orientée, et qui, bien que manifestes, ne peuvent être attribuées à ce

changement de régime que de façon spéculative ; voici l'extrait en question : « De plus, en 2012, lors de l'open d'Australie, il remporta face à Nadal la plus longue finale de l'histoire du Grand Chelem. Ces performances ont donné des idées à un autre tennisman tel que Jo-Wilfried Tsonga, qui est parvenu cette année à se hisser en demi-finale pour la première fois de sa carrière en suivant quoi ... un régime sans gluten ! ».

Le site www.lsa-conso.fr/, webzine s'adressant aux professionnels de la distribution traitant des tendances en commerce et consommation rapporte les propos de Jacky Rousselot, distributeur européen exclusif de la marque Amy's Kitchen, qui parle d'une « prise de conscience face à l'overdose de gluten ». Le même site propose un article présentant un « objet connecté » capable de détecter le gluten dans les aliments.

Un article du journal Le Figaro donne la parole à Didier Péréol, PDG d'Ekibio, qui commercialise des produits sans gluten. Il affirme que « le grain de blé a beaucoup changé en 30 ans et n'est pas forcément bien digéré par tous ». Tout le reste de l'article est consacré aux commentaires sur la croissance du marché des produits sans gluten. Madame le Figaro publie également un article titré « Le sans gluten nous rend-il plus forts ? » dans lequel on retrouve le commentaire d'une étude sans en citer les références ni en présenter les méthodes aux côtés de questions tendancieuses comme « devrions-nous tous arrêter le gluten ? ». La solidité scientifique des propos tenus tombe à la lecture de la phrase, parlant du blé : « Transformé par l'homme et l'industrie, ses chromosomes ne seraient plus en adéquation avec notre biologie et nuiraient à notre santé ». Le manque de recul du rédacteur de l'article peut faire sourire qui possède le bagage de connaissances pour le critiquer, mais quid du lecteur non avisé, qui pourrait prendre l'information pour argent comptant ?

Il faut souligner qu'il existe heureusement dans les médias des articles plus fouillés, mesurés et qui citent leurs références. L'article du Huffington Post : « Régime sans gluten : comment cette protéine présente dans le blé devient l'ennemi numéro 1 » en est un exemple. Pour commencer, le titre traduit bien la façon dont le gluten est pointé du doigt, alors que l'état actuel des connaissances ne suggère son élimination que chez les patients atteints de MC et éventuellement d'INCG, soit environ 2% de la population au vu des prévalences. Sont ensuite mentionnées des tendances en nutrition expliquant que le blé et les céréales sont désignées comme à proscrire par des « idéologues », adeptes du « régime paléo », qui consiste à s'alimenter comme nos ancêtres ayant vécu au paléolithique, qui étaient chasseurs cueilleurs. De fait, le régime paléo supprime les produits laitiers, les céréales et le sucre raffiné (ce dernier étant il est vrai à consommer modérément). La théorie appuyant ce type de régime est que le métabolisme des humains n'a pas eu le temps d'adaptation nécessaire depuis les débuts de

l'agriculture (il y a 10 000 ans) pour digérer correctement les nouveaux produits introduits, d'autant plus que l'homme aurait sélectionné des céréales contenant toujours plus de gluten. Les auteurs citent alors les propos de la présidente de l'AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten), qui rappelle « qu'aucun lien n'a encore été fait entre une plus grande quantité de gluten et un risque accru du développement de la maladie cœliaque ». L'article souligne un fait de société actuel : la crise de confiance qui peut exister entre le consommateur et l'industrie agro-alimentaire. Après la vache folle, la grippe aviaire, le cheval dans les lasagnes, les préoccupations portant sur l'usage des pesticides, pointer un nouvel élément répandu dans l'alimentation comme potentiellement dangereux piquera automatiquement l'intérêt des lecteurs-auditeurs-consommateurs.

Les ventes de livres vantant les régimes restrictifs ou des méthodes pour plus de bien-être font toujours recette, on peut donc se demander si en parallèle d'une certaine artificialisation de l'alimentation, la société n'aurait pas une réaction hygiéniste, cherchant à désigner des coupables dans l'alimentation, comme elle cherche à éliminer le maximum de germes sur nos aliments (réglementations sur les fromages au lait cru par exemple) ou nos mains (avec par exemple le développement récent des ventes de gels hydroalcooliques en format de poche, garantissant l'élimination de 99.99% des germes).

Une vidéo réalisée pour une émission de télévision américaine et visible sur internet fait le satyre de ce phénomène de mode : lors d'un « micro-trottoir », il est demandé à des personnes d'apparence sportive si elles évitent de consommer du gluten dans leur alimentation. Les personnes répondant positivement doivent ensuite expliquer ce qu'est le gluten, ce qu'aucune (de celles qui figurent sur le montage finale) ne parvient à faire. Bien que n'étant absolument pas représentative des connaissances des personnes évitant de consommer du gluten, la mise en scène souligne le fait qu'une information seulement partielle est assimilée par certains consommateurs.

3.1.3. Le marché du sans gluten

Le marché des produits sans gluten est en forte progression, voyant toujours plus d'acteurs s'y insérer. Autrefois réservé aux patients cœliaques, le phénomène de mode autour du régime, encouragé par la presse et avec l'appui de célébrités et de sportifs permet à ces mêmes patients de trouver davantage de produits, plus variés, dont les fabricants sont en concurrence. L'aspect positif qui pourrait ressortir de cette concurrence est une amélioration gustative et nutritionnelle de ces produits, accompagnée d'une diminution des prix.

Le marché des produits sans gluten aux Etats-Unis génère un chiffre d'affaire de 4,2 milliards de dollars en 2012 et connaît une augmentation de 30% par an en moyenne depuis 2008. Selon les prévisions, un total de 7 milliards d'euros devrait être généré outre-Atlantique en 2017. [98] Cette croissance commence à ralentir et devrait être d'environ 10% en 2016. [97]

Aux Etats-Unis, plus de 10 000 produits alimentaires sans gluten ont été introduits à la vente entre 2007 et 2013. En 2007, les produits sans gluten représentaient 3,4% des nouveautés parmi les produits alimentaires, pour atteindre 24,3% en 2013, les collations (barre de céréales par exemple) représentant un quart de ces nouveaux produits sans gluten. 62% des achats de produits sans gluten ont été effectués en grandes et moyennes surfaces en 2013. [98]

En France, en plus des marques spécialisées, dont le nombre a été multiplié par huit depuis 2009 selon l'AFDIAG, les principaux acteurs de la grande distribution Carrefour, Leclerc et Auchan ont lancé leurs propres gammes de produits sans gluten, celle du distributeur Auchan étant dénommée « Mieux vivre ». Entre 2009 et 2013, le marché a triplé de volume, générant 80 millions d'euros de chiffre d'affaire en 2013. [99] Il est à noter que les données sur la taille du marché présentent des différences, mais que les ordres de grandeur restent les mêmes.

En Nouvelle-Zélande, la prévalence de la MC chez les enfants de 1%, mais une éviction du gluten chez 5% d'entre eux a été rapportée. [70]

La marque « Gerblé » qui a fait de Novak Djokovic l'ambassadeur de sa gamme de produits sans gluten, qui compte plus de 40 références, connaît une croissance de 30 à 47% par an dans ce secteur. [100]

Une étude de 2008 comparant les prix d'aliments équivalents avec et sans gluten a révélé que les produits sans gluten coûtaient en moyenne 242% plus chers que leurs homologues qui en contiennent. [101] On ne dispose pas de chiffres plus récents, les écarts ont probablement diminué mais manger sans gluten reste plus onéreux, on comprend donc pourquoi la popularisation du RSG sert l'intérêt des producteurs et vendeurs des produits sans gluten. Des produits comme les jus de fruits sans gluten apparaissent, alors que les fruits n'ont jusqu'à preuve du contraire jamais contenu de gluten. De même, les pommes de terre ne contiennent pas de gluten et la fabrication des chips ne nécessite pas de blé. Pourtant, entre 2012 et 2014, les ventes de chips sans gluten ont augmenté de 456%. [102] Il y a d'ailleurs contradiction entre la vocation des produits sans gluten à améliorer la santé et la vente en masse de snacks et de boissons sucrées, qui ne s'inscrivent dans un régime équilibré que s'ils sont consommés en faibles quantités.

3.2. Composition d'un RSG

Le gluten étant présent dans le blé, le seigle et l'orge, il faudra supprimer les sources alimentaires de ces céréales, à commencer par leurs farines. Elles pourront être remplacées dans les préparations alimentaires par les farines de riz et de maïs. La difficulté s'installe lorsque l'on s'intéresse aux produits industriels transformés, dans lesquels les farines à éviter sont omniprésentes et où l'on retrouve du gluten dans des produits non céréaliers, ajouté pour ses propriétés physico-chimiques. Les estimations tablent sur la présence de gluten dans 70% des produits transformés. [103] Il faut donc examiner la composition des produits, se tourner vers les alternatives étiquetées sans gluten et utiliser des produits non transformés « bruts », dont on connaît la composition. La liste suivante donne des exemples d'appellations d'ingrédients figurant sur les étiquettes des produits signant la présence de gluten et pouvant s'avérer confusionnelles :

- Amidon de blé
- Acides aminés végétaux
- Epeautre
- Fécule
- Froment
- Gélifiants
- Kamut (variété de blé)
- Malt
- Polypeptides
- Protéines végétales
- Semoule
- Triticale [104]

L'avoine contient des avénines pouvant entraîner des symptômes, mais elles ne représentent que 10 à 15% des protéines totales et un faible nombre de séquences toxiques. Des études montrent qu'une consommation de 50 grammes par jour ne provoque pas de symptômes chez les malades atteints de MC. [103] Cependant, elle peut être contaminée par du blé et doit par conséquent être consommée avec prudence. De même, les produits contenant de l'amidon de blé peuvent contenir de faibles quantités de gluten.

Le blé, le seigle et l'orge pourront être remplacés par plusieurs céréales et pseudo-céréales : le maïs, le millet, le sorgho, le riz, le sorgho, le fonio, le teff, ou encore le quinoa et l'amarante, riches en protéines et minéraux. [105] L'AFDIAG met à disposition un tableau assez complet des aliments autorisés, à vérifier ou à proscrire pour les patients cœliaques, à voir en annexe.

Les médicaments inscrits sur les listes des substances vénéneuses ou pas, peuvent contenir de l'amidon de blé, modifié ou pré-gélatinisé, de la maltodextrine, des dextrans et du glycolate d'amidon sodique en tant qu'excipients. Ceux-ci peuvent être contaminés par des traces de gluten. [106] Les patients cœliaques devront donc impérativement signaler aux prescripteurs et aux pharmaciens leur intolérance, afin d'éviter au maximum l'ingestion de gluten. En l'absence d'alternative, on préférera toujours que le patient suive la médication prescrite, surtout lorsqu'elle est de faible durée, les conséquences de l'absorption de très faibles doses pendant un court laps de temps étant négligeables. L'amidon de blé est inscrit sur la liste des excipients à effet notoire. [107] Le Robert Wood Johnson University Hospital met à disposition une base de données établie grâce à la coopération des fabricants, dans laquelle trois classes de médicaments sont définies : « sans gluten », « contenant du gluten » et « pouvant éventuellement contenir du gluten ». [108] Plusieurs listes de médicaments contenant ou pas de l'amidon de blé sont également disponibles en ligne, à l'adresse suivante : <http://www.glutenfreedugs.com/>.

Il existe d'autres sources de gluten, susceptibles de présenter un risque en cas d'ingestion :

- Jeux de pâte à modeler
- Hosties
- Tests de vidanges gastriques
- Certains compléments alimentaires

Enfin, on retrouve du gluten dans certains cosmétiques comme les baumes à lèvres, les crèmes pour application cutanée et les shampooings, certains dentifrices et crèmes fixatives, la colle des timbres et des enveloppes. Les quantités de gluten y sont très faibles, négligeables. [106]

3.3. Risques d'un RSG

Le risque lié à tout régime d'exclusion est la survenue de carences, qui pourront avoir des conséquences directes à moyen ou long terme. Les aliments exclus devront donc être substitués par d'autres, afin d'assurer un équilibre nutritionnel et d'apporter au sujet qui suit le régime les apports nutritionnels recommandés quotidiennement.

Les produits industriels sont souvent enrichis en vitamines et minéraux : le traitement des matières premières alimentaires altère bien souvent ces éléments, d'où la nécessité de les « doper » en vue de restaurer des qualités nutritionnelles adaptées. Or, les produits sans gluten manquent souvent de cet enrichissement et satisfont les ANC (Apports nutritionnels conseillés)

moins efficacement. Les données sur les qualités nutritionnelles des produits industriels sans gluten sont restreintes, néanmoins quelques études se sont penchées sur ce sujet, en particulier depuis l'apparente augmentation du nombre de patients cœliaques sous RSG obèses. Une étude publiée dans le « Journal of the science of food and agriculture » a analysé 206 produits sans gluten consommés en Espagne et les a comparés à 289 produits équivalents contenant du gluten. Les résultats sont les suivants :

- La teneur en matières grasses des produits sans gluten affiliés aux catégories pains, pâtes, pizzas et pâtisseries est significativement plus élevée que dans leurs homologues avec gluten, jusqu'à deux fois plus. En outre, ils contiennent une proportion plus importante d'acides gras saturés.
- Les teneurs en fibres, fer, vitamines B1, B2, B3 et B9 sont également plus faibles dans les produits sans gluten.

L'augmentation de l'utilisation de matières grasses dans la formulation des produits sans gluten s'explique par le rôle de remplaçant du gluten qu'elles jouent pour faciliter le pétrissage, de lubrifiant et d'agent structurant. De plus, l'absorption d'une quantité moindre de fibres diminue le sentiment de satiété et peut encourager à consommer plus de viande ou de produits gras.

Les différences observées au niveau vitaminique sont liées à la teneur en vitamine B9 des farines de riz et de maïs employées en substitution de la farine de blé qui est plus faible. De plus, les farines de blé sont enrichies en vitamines du groupe B dans de nombreux pays comme les Etats-Unis, gros producteurs de ces farines.

Une étude menée cette fois sur des produits italiens confirme une teneur plus faible en vitamines du groupe B et en fer, ajoutant le calcium, le zinc, le potassium et le phosphore à la liste des minéraux dont la teneur est plus faible dans les produits sans gluten de types pains et pâtes.

Il apparaît également que l'utilisation de sel (de sodium) soit plus importante dans la confection des produits sans gluten, pour sa capacité à stabiliser la structure d'une pâte et en tant qu'exhausteur de goût. [109]

L'index glycémique des produits sans gluten est pointé du doigt par différentes études pour être plus élevé que celui des produits équivalents ne contenant pas de gluten, ce qui est d'autant plus préoccupant qu'une proportion non négligeable de patients atteints de MC est également diabétique. [109]

Une étude australienne publiée en 2013 dans le British Journal of Nutrition constate quant à elle une teneur en protéines souvent plus faible dans les produits sans gluten, les protéines étant souvent substituées par de l'amidon de maïs ou de riz, confirmant que les produits sans gluten ont souvent un important index glycémique. [110]

Il apparaît donc que les produits sans gluten n'ont pas tous les qualités nutritionnelles des produits qui en contiennent et doivent être améliorés par les fabricants. Les patients qui suivent un régime sans gluten par nécessité ou par choix devraient tous se tourner vers un diététicien qui les aidera à s'assurer de l'équilibre de leur régime alimentaire.

Les données précédemment citées s'intéressent à des produits transformés, dont la consommation a explosé en un demi-siècle ; en termes d'équilibre alimentaire, que l'on suive un régime particulier ou pas, la règle principale à observer reste de manger des aliments variés, dans des proportions appropriées. Les difficultés et risques nutritionnels à suivre un RSG ne seront donc pas vues de la même manière chez tous les individus : une partie d'entre eux, notamment parmi les patients qui pensent souffrir d'INCG, profite de l'exclusion du gluten pour revenir à une alimentation moins transformée, plus simple, avec une consommation réduite de produits gras et sucrés au profit de fruits et légumes. Ces personnes se réapproprient la préparation et la connaissance de leur nourriture et montrent que l'on peut suivre un RSG répondant aux exigences nutritionnelles physiologiques sans jamais acheter de produits transformés estampillés « sans gluten ».

Le tableau suivant résume les principaux écueils du RSG et les choix d'aliments permettant de les compenser :

Inconvénient des produits sans gluten	Solution
Faibles concentrations en minéraux et vitamines du groupe B	Choisir des produits sans gluten et enrichis Consommer des fruits (frais et secs) et légumes à volonté Consommer des légumineuses (riches en vitamines B) et de la viande rouge non grasse riches en fer Consommer du quinoa et de l'amarante riches en folates, calcium et fer Consommer des produits laitiers pauvres en matières grasses (par exemple le fromage blanc) Utiliser des compléments alimentaires (sans gluten) si nécessaire
Faible teneur en fibres	Choisir des grains complets, quinoa, riz brun, millet, avoine Consommer des fruits (frais et secs) et légumes à volonté
Faible teneur en protéines	Consommer des légumineuses et des viandes et poissons maigres
Teneur élevée en lipides	Consommer plus de fibres Viandes maigres et poissons
Teneur élevée en sucres	Consommer les produits sucrés en quantités raisonnables et des légumineuses pour les « sucres lents »

Fig. 25 : Déséquilibres potentiels lors d'un RSG et solutions pour y remédier [106]

Au-delà du déséquilibre nutritionnel, certains auteurs avancent que le risque infectieux pourrait augmenter lorsque l'on suit un RSG : ils ont constaté que la réduction d'apports en polysaccharides, si elle n'est pas compensée, peut conduire à une modification du microbiote intestinal, qui se nourrit de ces polysaccharides dans la partie distale du côlon au niveau de laquelle une partie de ces sucres n'est toujours pas digérée. On assiste alors à une rupture d'équilibre entre l'hôte et sa flore ou dysbiose. Les populations intestinales de bactéries du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* pourraient décroître, au profit d'une prolifération opportuniste des *Escherichia Coli* et entérobactéries., avec un risque infectieux et inflammatoire plus important via une possible altération de la muqueuse. [111]

Certains auteurs avancent que la consommation de maïs en substitution du blé augmente statistiquement les risques d'exposition à des mycotoxines, potentiellement cancérogènes, les grains de maïs étant plus souvent contaminés que les grains de blé. [109]

Pour finir, il existe un risque d'ordre psychiatrique, rencontré dans plusieurs types de régime d'exclusion, qui est la prise d'une tournure obsessionnelle de la recherche de l'élément à éviter, qui peut avoir un impact sur la santé mentale et sur l'observance du régime.

3.4. Notion de seuil quantitatif

L'exclusion du gluten de l'alimentation doit en théorie être totale lors de la MC. On peut cependant se demander s'il existe une quantité seuil, en-dessous de laquelle le gluten n'occasionne pas de réaction. L'existence d'un tel seuil permettrait aux patients de s'autoriser des écarts dans leur régime et de consommer certains aliments transformés dans lesquels le gluten n'est présent qu'en très faible quantité, jouant un rôle d'agent de texture par exemple.

Une étude menée par la société européenne de gastroentérologie pédiatrique et de nutrition montre qu'une dose quotidienne de 2 grammes de gluten (dose contenue dans environ 50 grammes de pain) entraîne une réapparition de manifestations cliniques en quelques mois à une voire deux années. [103] Ces durées et quantités sont malheureusement très inconstantes, quelques centaines de milligrammes ingérés régulièrement suffisant à réveiller la MC chez certains patients. Une étude a démontré que pour des quantités encore plus faibles, de l'ordre de 10 milligrammes par jour, aucun effet n'était observable sur la muqueuse intestinale, contrairement à l'administration de 100 milligrammes par jour qui lèse cette même muqueuse. [112] On peut donc penser qu'une quantité seuil déclenchant les symptômes existe pour la MC et probablement pour l'INCG, bien que la sensibilité au gluten varie d'une personne à l'autre et au cours du temps chez un même patient.

Le problème majeur qui se pose et que la réglementation concernant l'étiquetage des produits alimentaires ne résout pas est l'absence d'obligation de mention des quantités exactes (même si elles sont faibles) de gluten dans ces produits. Les recettes exactes des produits alimentaires transformés relèvent du secret industriel, seule leur bonne volonté pourrait en l'état actuel des choses faire apparaître plus de précisions sur les étiquettes.

3.5. Législation concernant l'emploi de l'allégation « sans gluten »

L'Union Européenne a adopté en 2009 une réglementation concernant les allégations sur le gluten pouvant figurer sur les emballages des produits concernés. Entrée en vigueur en 2012, elle définit un seuil de 20ppm (20 mg/kg) en-dessous duquel un produit peut être qualifié de « sans gluten » et de 100 ppm pour les produits à « très faible teneur en gluten ». Le seuil de 20 ppm est également utilisé aux Etats-Unis pour apposer l'inscription « gluten-free », sur décision de la FDA. [103]

Un logo a été créé par l'Association Cœliaque du Royaume-Uni, qui en a partagé les droits avec l'ensemble des associations européennes en 1995. Ce logo est donc la propriété de l'AFDIAG en France, qui fixe les conditions de son utilisation. Il s'agit de « l'épi de blé barré » :



Fig. 26 : Logo officiel « sans gluten » [113]

L'utilisation du logo par les industriels est soumise à un contrat, dans lequel les fabricants s'engagent à respecter le seuil de 20 ppm dans leurs produits, à les soumettre à des analyses par des laboratoires indépendants pour quantifier le gluten qui y est présent, à réaliser un audit des lieux de fabrication et à communiquer les résultats des analyses et de l'audit à l'AFDIAG. [113]

Depuis décembre 2014, boulangers, traiteurs et restaurateurs doivent indiquer la présence de 14 allergènes (le terme est mal choisi) dont le gluten sur leurs menus et produits et transmettre cette information y compris sur les produits non emballés, bien que cette mesure soit loin d'être toujours respectée. Des contaminations pourraient avoir lieu au niveau de la fabrication ou de la préparation des produits sans gluten en restauration privée ou collective, d'où l'importance de former et d'informer les personnels concernés. [114]

L'AFDIAG référence des restaurants dont la carte contient des plats sans gluten. Elle contrôle régulièrement ces établissements qui ont alors l'autorisation d'apposer un autocollant-vitrine sur leur façade.



Fig. 27 : Autocollant des restaurants certifiés par l'AFDIAG [113]

3.6. Traitement de la MC

Le RSG a tout d'abord été le régime alimentaire des malades cœliaques, chez qui il constitue le traitement de la pathologie.

3.6.1. Indication et efficacité

Le suivi d'un RSG est prescrit lorsque le diagnostic complet de MC est incontestable, appuyé par des sérologies positives aux anticorps spécifiques de la maladie et des biopsies montrant des altérations de la muqueuse intestinale. Comme vu précédemment, le diagnostic est le plus souvent formulé lorsque la maladie est symptomatique et donc sous forme active.

Après la mise en place du régime chez l'enfant, les effets positifs s'observent en quelques jours seulement sur les symptômes intestinaux qui s'estompent et disparaissent totalement en

quelques semaines, durée comparable au temps de latence entre l'absorption du gluten et la survenue des symptômes chez les patients cœliaques. Ce phénomène s'accompagne logiquement d'un regain d'appétit lié à une diminution de l'appréhension de la prise alimentaire et de ses conséquences sur le plan digestif. On observe donc un regain de vitalité, suivie d'une reprise de poids, qui devient linéaire au bout de trois semaines de régime en moyenne, jusqu'à la normalisation de la masse corporelle. La croissance staturale reprend un rythme normal au bout de deux ans chez les nourrissons voire plus chez les enfants plus âgés.

En ce qui concerne les anomalies biologiques, un retour aux valeurs de référence s'effectue en quelques mois, l'ensemble du bilan biologique se normalisant au bout d'un an dans une grande majorité de cas. [103]

Chez l'adulte, les symptômes s'effacent plus lentement, en quelques semaines à quelques mois. En 3 à 6 mois en moyenne, les sérologies des anticorps spécifiques de la MC deviennent négatives et la muqueuse retrouve un aspect normal (stade Marsh 0) en une année, bien que cette durée puisse augmenter jusqu'à 5 ans et que la rémission totale puisse ne jamais advenir. Une étude montre que 40% des patients présentent toujours des lésions de la muqueuse intestinale après 2 ans de RSG et 10% après 5 ans. [115]

Lorsque le RSG est bien observé par le patient, le risque de complications graves (cancers digestifs et lymphomes) diminue fortement et son espérance de vie rejoint celle de la population générale en 5 ans. [112]

Les adultes devront suivre le RSG tout au long de leur vie, tandis que l'on pourra tenter un retour à une alimentation normale chez l'enfant : il arrive que la maladie redevienne silencieuse, c'est pourquoi on pourra tenter une réintroduction médicalement contrôlée du gluten, afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Un suivi de la croissance staturo-pondérale devra alors obligatoirement être mis en place, la moindre cassure dans les courbes motivant la reprise d'un RSG. Notons que près de 40% des patients arrêtent le régime sans avis médical. [103]

Dans le cas de MC silencieuse, la mise en place du RSG est recommandée chez les patients à risque (diabétiques de type 1, DH, antécédents familiaux de MC) dont la sérologie pour les anticorps de la MC est positive, dès l'apparition du moindre signe clinique. Quand la maladie devient silencieuse après plusieurs années de RSG, il est possible de réintroduire le gluten progressivement. La disparition des symptômes doit être certifiée médicalement et non suggérée par le patient, qui peut minimiser des manifestations à faible retentissement mais existantes. Une surveillance accrue de la réapparition de symptômes, de la densité osseuse et

des valeurs biologiques reflétant l'absorption intestinale des nutriments (taux d'hémoglobine, de fer, de folates et de vitamine D) doit alors être mise en place. [103]

La question du suivi d'un RSG face à une maladie silencieuse concomitante à un diabète de type 1 est plus discutée. En effet, il est déjà difficile d'atteindre un équilibre glycémique satisfaisant par une activité physique et un régime adapté et l'adhésion à un régime restrictif représentera une contrainte supplémentaire. De plus, l'éviction du gluten pourrait conduire à une meilleure absorption intestinale, donc à une captation plus importante des sucres alimentaires et une modification obligatoire de l'insulinothérapie. Enfin, aucun argument en faveur d'éventuels bénéfices ou risques d'un RSG pour le métabolisme glucidique n'a pu être démontré à ce jour. [106]

Toujours dans le cas d'une MC sous forme silencieuse, on ignore à l'heure actuelle si la mise en place d'un RSG prévient le risque de complications malignes. L'adhésion à un régime ne permettant pas une amélioration notable du bien-être et ne prévenant pas de façon démontrée l'apparition de complications sera très difficile à obtenir, d'autant plus chez les individus les plus jeunes, chez qui ces régimes restrictifs créent une différence visible au cours des moments sociaux que sont les repas, associée à un sentiment d'exclusion. En général, on laisse l'enfant malade cœliaque suivre un régime normal et on rediscute la mise en place du RSG à l'âge adulte.

Enfin, devant un diagnostic de maladie latente, une surveillance doit être mise en place afin d'identifier le passage à une autre forme et de discuter la mise en place du RSG. [103]

Certains individus cœliaques ne voient par leur état s'améliorer malgré une bonne observance du RSG, il faudra alors rechercher d'autres causes d'atrophie villositaire, comme une colite microscopique, une surcroissance microbienne, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou une insuffisance pancréatique.

3.6.2. Supplémentation

On estime que 75% des patients présentent une ostéopénie ou une ostéoporose au moment du diagnostic de MC. La dégradation de la muqueuse chez les patients ajoute souvent une intolérance secondaire au lactose, spontanément réversible sous RSG. Une supplémentation orale en calcium et vitamine D est donc recommandée au moment du diagnostic, ainsi qu'en fer et en folates. Les produits laitiers seront réintroduits au fur et à mesure, avec de faibles portions au départ. Les apports quotidiens en calcium recommandés sont de 1 gramme par jour chez les patients cœliaques, à augmenter et accompagner de mesure de la DO (Densité Osseuse)

plus régulières lorsque d'autres facteurs de risque de fractures s'ajoutent, comme la ménopause. [106] Les recommandations en termes d'apports journaliers de calcium ne sont toutefois pas claires, les populations consommant davantage de fruits et légumes et s'exposant régulièrement au soleil nécessitant des apports moins importants. Certaines populations asiatiques dont les apports moyens journaliers sont de 300 mg de calcium présentent une fréquence de fractures inférieure à la population européenne. [116]

3.6.3. Importance de l'observance

L'observance d'un RSG strict est importante pour prévenir le risque de complications et une recrudescence des symptômes. Les professionnels de santé jouent un rôle clé, de par les conseils et le soutien qu'ils peuvent apporter aux patients. Il est important de rappeler que le suivi du RSG permet d'éliminer des symptômes digestifs qui ont eu un impact sur le confort de vie parfois pendant des années et que le risque de complications tend vers zéro en respectant le régime prescrit. La MC doit être considérée comme une pathologie chronique. [106]

Des consultations régulières chez un spécialiste en nutrition et diététique sont nécessaires, afin de procéder à l'éducation nutritionnelle des patients. Elles permettront aux patients d'acquérir des connaissances sur les aliments à privilégier et à éviter, le gluten étant présent dans une large proportion d'aliments à base de céréales ou d'autres en tant que stabilisant ou agent de texture. En outre, connaître l'ensemble de l'éventail de produits autorisés dans le cadre de leur régime permet aux patients d'avoir une alimentation équilibrée mais surtout variée en termes de goûts et donc de diminuer le sentiment de frustration accompagnant très souvent les régimes restrictifs. Enfin, les professionnels de santé peuvent informer l'entourage des patients, la famille comme les établissements scolaires. [103]

L'évaluation de l'observance est réalisée par des examens diététiques, soumettant les patients à des questionnaires sur l'alimentation et la mise en place de carnets personnels de suivi de l'alimentation. Les erreurs commises dans le régime peuvent alors être corrigées. En début de traitement, la normalisation de la muqueuse dans les biopsies et la diminution des concentrations des anticorps spécifiques de la MC dans les sérologies marque une bonne adhésion au régime. Une tendance inverse dans les résultats de ces examens ou la réapparition de symptômes signent une mauvaise observance. Un RSG correctement mené aboutit à une forte diminution voire une négativité des anticorps spécifiques de la MC dans les sérologies en 6 à 12 mois en moyenne. Il est admis que des sérologies positives marquent une consommation de gluten régulière (même faible) et qu'une consommation isolée (par exemple par erreur ponctuelle) n'est pas détectable. Une sérologie négative n'est en revanche pas le reflet de

l'absence de lésions histologiques. Les autres paramètres biologiques à suivre sont les concentrations sanguines en vitamines du groupe B (B6, B9, B12), en calcium et vitamine D, en fer, en hormones thyroïdiennes pour détecter la survenue d'une pathologie et la glycémie afin de vérifier l'apparition d'un diabète. [106] et [112]

Lorsque le RSG est suivi correctement et que le patient est asymptomatique, la nécessité de continuer à pratiquer des biopsies régulières diminue. [112]

L'AFDIAG s'adresse aux patients et aux parents d'enfants atteints de MC. Elle mène des activités d'information des patients et du public, de soutien et collabore avec le corps médical et l'industrie agro-alimentaire. Il est recommandé d'adhérer à l'association lorsqu'on est atteint de MC, l'adhésion à un groupe de soutien améliorant l'observance du régime. L'association organise des stages d'éducation nutritionnelle et des colloques médicaux, dont les compte rendus sont disponibles sur son site internet <http://www.afdiag.fr/>, accompagnés d'une grande quantité d'informations sur la pathologie et le RSG, ainsi que de conseils culinaires. [113]

3.6.4. Prise en charge par l'assurance maladie

Une aide financière existe depuis 1996 via le remboursement mesuré et conditionné de certains produits sans gluten chez les patients atteints de maladie cœliaque.

Les produits pouvant être remboursés sont appelés « produits diététiques sans gluten » et figurent dans la Liste de Produits et Prestations Remboursables (LPPR), dans la section « produits pour nutrition et matériel d'administration ». Les produits agréés doivent faire apparaître sur leur étiquette un code barre l'identifiant, son libellé et son grammage et un tableau qui répertorie le remboursement par tranche de poids des familles de produits sans gluten. Ils devront toujours être des mélanges d'ingrédients (une farine pure ne peut pas être classée parmi ces produits) et se divisent en quatre catégories :

- Farines
- Pains
- Pâtes
- Biscuits

Le médecin traitant doit faire une demande de prise en charge au titre d'Affection Longue Durée (ALD) à l'assurance maladie pour le malade cœliaque, chez qui une biopsie doit obligatoirement avoir été pratiquée. La MC ne fait pas partie de la liste de pathologies ouvrant droit à une prise en charge en tant qu'ALD, le taux de remboursement des produits concernés est donc de 60% du prix fixé par la Liste des Produits et Prestations remboursables. Néanmoins,

un médecin de la caisse régionale d'assurance maladie peut accorder une prise en charge à hauteur de 100%, au titre d'ALD hors liste.

La prescription doit être inscrite sur une ordonnance médicale, pour six mois au maximum. Le patient doit faire l'avance des frais (il n'existe aucun système de tiers-payant) et renvoyer chaque mois les vignettes des produits achetés collées sur un document CERFA spécifique ou une feuille vierge, accompagné des factures d'achat de préférence. Certaines caisses d'assurance maladie demandent en sus une attestation sur l'honneur justifiant l'achat des produits, rajoutant une contrainte administrative supplémentaire. Le montant maximum pris en charge mensuellement par la collectivité est de 45,73 euros pour un adulte de plus de 10 ans et de 33,54 euros pour un enfant de moins de 10 ans. Il est à noter que le prix de vente de ces produits est totalement indépendant de la base de remboursement défini dans la LPPR.

Les produits sans gluten pouvant être remboursés sont disponibles en pharmacie, mais aussi auprès d'entreprises spécialisées par correspondance ou internet, dans la grande distribution et dans certaines boutiques de produits diététiques. [113]

3.7. Difficultés à suivre un RSG

Parmi les malades cœliaques qui se voient prescrire un RSG, 10 à 40% auraient une mauvaise observance du régime. Les principales difficultés qui ont été mises en avant sont :

- La faible disponibilité des produits sans gluten, qui pose surtout problème dans les pays moins développés (et donc au cours de voyages) mais aussi dans les restaurants
- Le coût trop élevé de ces produits
- Le manque de qualités gustatives de ces produits
- Une compréhension incomplète de la MC ou de l'importance du régime
- Une éducation nutritionnelle lacunaire
- Une frustration, plus marquée chez les adolescents, un fort degré de frustration pouvant même mener à un état dépressif chez l'adulte [103]

Le phénomène de mode autour du régime sans gluten a permis récemment l'émergence de restaurants proposant des plats sans gluten et une forte augmentation de l'offre de produits sans gluten, qui sont plus variés et appétissants car sur un marché compétitif. Leurs prix restent cependant plus élevés que celui des produits de même catégorie contenant du gluten.

3.8. RSG et INCG

Les patients atteints d'INCG peuvent suivre un RSG si leur confort de vie s'en voit amélioré. Il est néanmoins important d'attester le diagnostic auprès d'un professionnel de santé avant de mettre en place le RSG et d'organiser un suivi avec un diététicien, afin d'éviter les carences possibles et pour ne pas engager les patients inutilement dans un régime contraignant et onéreux. La durée à suivre est variable, puisque l'INCG peut être transitoire. Aucune mesure d'aide financière n'existe de la part de l'assurance maladie pour les patients atteints d'INCG, leur trouble n'étant toujours pas clairement caractérisé.

Le bénéfice pour la santé d'un RSG chez les patients souffrant d'INCG n'a jamais été mesuré. En revanche, ceux parmi ces patients qui souffrent de symptômes invalidants et dont les bilans nutritionnels montrent des carences ont tout intérêt à mettre en place un suivi par un professionnel de la nutrition.

3.9. Le RSG chez les sportifs

Les athlètes, quel que soit leur niveau de pratique sportive, sont de manière générale plus attentifs à leur régime alimentaire que la population non sportive. Cette attention à la nutrition s'explique simplement parce qu'elle s'inscrit dans un même but que la pratique sportive : le maintien d'un bon état de santé et de bien-être. L'optimisation des apports nutritionnels vise également l'amélioration des performances et les sportifs sont dans cette optique d'importants consommateurs de compléments alimentaires.

Les régimes en vogue trouvent donc souvent leurs adeptes chez les sportifs, qu'il s'agisse de régime hyperprotéiné pour augmenter la masse musculaire, pauvre en matière grasse pour la perte de poids ou autre. C'est donc naturellement que le RSG remporte un certain succès chez les athlètes, porté comme nous l'avons vu précédemment par le numéro un au classement mondial de tennis Novak Djokovic. Le champion de tennis sort même un livre en 2014 : « Service gagnant » sous-titré « Une alimentation sans gluten pour une parfaite forme physique et mentale » et préfacé par un cardiologue, William Davis, auteur de plusieurs ouvrages dans lesquels le blé est désigné comme responsable de nombreux maux. Novak Djokovic est imité par Andy Murray et Jo-Wilfried Tsonga dans sa discipline, et par de nombreux cyclistes professionnels chez qui le RSG est à l'heure actuelle le régime le plus suivi.

[117]

Les troubles gastro-intestinaux sont répandus chez les athlètes d'endurance, dont 15 à 30% se plaignent. L'amélioration des symptômes des patients présentant une MC ou une INCG sous RSG attire donc les sportifs vers ce régime. [118]

Une équipe de chercheurs australiens a réalisé une étude dans le but d'évaluer l'adhésion à un RSG chez les sportifs. Les participants ont été recrutés sur internet : des courriers électroniques ont été envoyés à des nutritionnistes et diététiciens du sport ainsi que diverses institutions sportives afin de proposer de répondre à un questionnaire anonyme. Les personnes de moins de 18 ans et les malades cœliaques (diagnostic établi cliniquement) ont été exclus. Le questionnaire a collecté différentes informations, classées en 5 sections :

- Démographie
- Adhésion à un RSG ou pas
- Symptômes liés à la prise alimentaire s'ils existent
- Impact perçu du RSG sur les performances
- Sources d'informations sur le RSG

Les questions sur les aliments déclenchant des symptômes étaient ouvertes, afin de ne pas biaiser les réponses en incriminant directement le gluten. De même, des renseignements sur d'autres régimes éventuellement suivis étaient incorporées.

L'étude a donc porté sur 910 personnes âgées de 18 à 50 ans, 528 femmes, 377 hommes et 5 personnes n'ayant pas donné leur genre. Leurs niveaux de pratique sportive sont très variables : de la pratique occasionnelle au très haut niveau, avec 18 médaillés en compétition mondiale ou olympique. Plus de 60% d'entre eux pratiquent un sport d'endurance comme la course à pied. 41,2% des participants déclarent suivre un RSG plus de 50% du temps (RSG>50), dont la moitié, soit plus de 20% de l'effectif total suit ce régime plus de 90% du temps. Ces données confirment la forte tendance des sportifs à suivre les régimes « à la mode ». Dans le groupe RSG>50, 70% pratiquent un sport d'endurance (corrélé au fait que les sports d'endurance sont les plus pratiqués par les participants), environ 30% ont entre 31 et 40 ans et le niveau de pratique le plus représenté est « occasionnelle ». La catégorie de sportifs la plus représentée du point de vue du suivi d'un RSG n'est donc pas la plus susceptible d'être encadrée par des professionnels de la nutrition pour mettre en œuvre et contrôler le RSG. [118]

Toujours parmi les personnes déclarant suivre un RSG plus de 50% du temps, les sources d'information sur le régime représentées dans le tableau suivant :

Internet (forums, journaux académiques, recherches personnelles, sites traitant de diététique ou de la MC)	28,7%
Entraîneur/Coach	26,2%
Autres sportifs	17,4%
Diététicien/Nutritionniste agréé	14,4%
Naturopathe	7,4%
Personne atteinte de MC	5,4%
Professionnel de santé	0,5%

Fig. 28 : Sources d'informations des athlètes sur le RSG [118]

La source d'information principale des sportifs pratiquant occasionnellement des compétitions est l'entraîneur, alors qu'un tiers des médaillés olympiques tire ses informations de patients cœliaques. Les raisons pour lesquelles ces sportifs suivent un RSG plus de la moitié du temps sont détaillées dans le tableau suivant :

Autodiagnostic d'INCG	56,7%
INCG diagnostiquée cliniquement suite à un challenge au gluten	9,9%
SII	8,9%
Recommandé par l'entraîneur, un chiropracteur, un physiothérapeute	8,9%
Recommandé par un naturopathe	7%
Antécédents familiaux de MC	3,2%
Autre	4,8%
Recommandé par un nutritionniste/diététicien agréé	0,5%

Fig. 29 : Raisons évoquées par les athlètes pour suivre un RSG [118]

Chez ces mêmes sportifs, 80% ressentent une amélioration des symptômes de ballonnement, gaz, diarrhée et fatigue en suivant ce régime. Les symptômes occasionnellement ressentis par ce groupe sont majoritairement des troubles gastro-intestinaux. En comparant les groupes RSG>50 et RSG<50, on remarque que les fréquences de survenue de symptômes gastro-intestinaux sont significativement équivalentes.

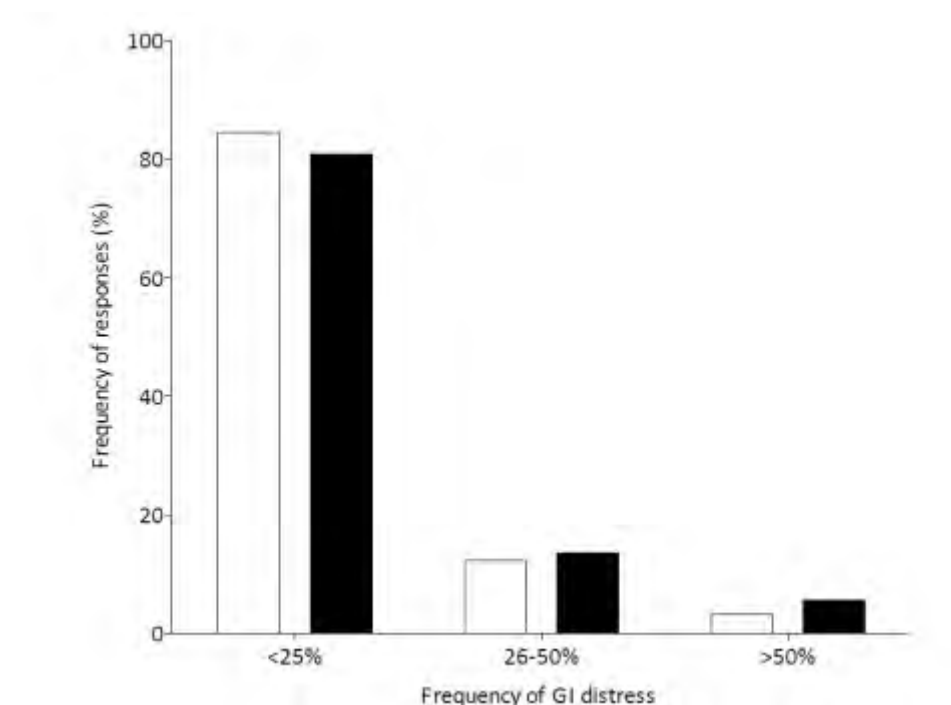


Fig. 30 : Pourcentages de sportifs présentant des troubles gastro-intestinaux dans les groupes RSG>50 (en noir) et RSG<50 (en blanc) [118]

Les différences majeures entre ces deux groupes se trouvent au niveau de leur ressenti et des croyances qu'ils ont dans les effets de leur régime alimentaire : 77,9% de l'effectif du groupe RSG>50 pense que suivre un RSG permet d'être plus attentif à la composition de l'ensemble du régime alimentaire, contre 58,5% dans le groupe RSG<50. En revanche, une proportion significativement plus importante de l'effectif du groupe RSG<50 pense que suivre un RSG permet de consommer moins de produits transformés en comparaison de l'autre groupe. Les proportions de participants convaincus que suivre un RSG permet d'augmenter la consommation de fruits et légumes sont équivalentes dans les deux groupes (de l'ordre de 60%). Il en est de même pour l'idée que suivre un RSG permet de manger plus équilibré, qui est partagée par environ 30% des effectifs dans les deux groupes.

Au niveau des effets physiologiques attribués au RSG, les différences entre les deux groupes sont encore plus marquées : dans le groupe RSG>50, 56,3% de l'effectif pense que le RSG améliore les performances sportives contre 23,9% dans le groupe RSG<50 et 74,4% (RSG>50) contre 43,2% (RSG<50) pense que le RSG améliore la composition du corps pour faire de l'exercice physique. Les membres du groupe RSG>50 sont également plus convaincus des effets du RSG sur la diminution des symptômes gastro-intestinaux et l'inflammation. Un fait intéressant est que la croyance que le RSG ne peut être bénéfique que chez les patients atteints d'INCG ou de MC n'est partagée que par 1% de l'effectif total. Le diagramme ci-dessous compare les croyances dans les effets physiologiques du RSG dans les deux groupes.

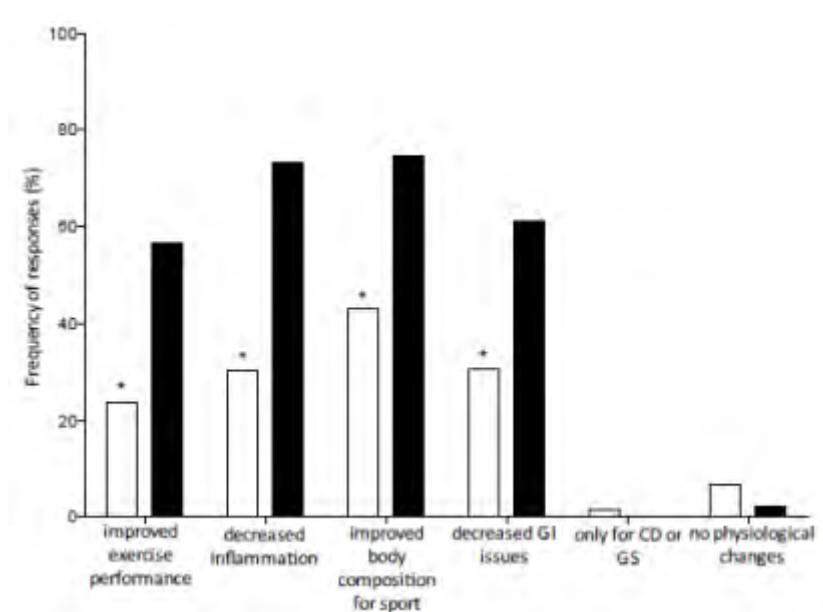


Fig. 31 : Conviction des effets bénéfiques d'un RSG dans les groupes RSG>50 (en noir) et RSG<50 (en blanc) [118]

Toutes ces données ont été collectées dans un échantillon représentatif de la population sportive, incluant tous les niveaux de pratique. Les personnes intéressées par le RSG ont pu être sélectionnées en proportions trop importantes, constituant un biais. Cependant, des questions sur d'autres régimes ayant été introduites et une proportion importante de personnes ayant répondu ne pas expérimenter ni même connaître ce type de régime tendent à réfuter ce possible biais.

Près de 20% de l'effectif total suit un RSG plus de 90% du temps, montrant l'intérêt plus fort des sportifs pour le régime, en particulier ceux qui pratiquent des sports d'endurance. Ce pourcentage est bien plus important que celui de la population qui aurait un intérêt médical à

suivre un RSG. Une grande part de sportifs ayant participé à l'étude se sont auto-diagnostiqués atteints d'INCG, sans exploration clinique et leur source d'information est le plus souvent non médicale, ne provenant pas de littérature scientifique reconnue et relevant même de l'anecdotique puisque transmise entre sportifs et non professionnels de la santé et de la nutrition la plupart du temps. Seuls 0,5% des effectifs évitant le plus le gluten ont été conseillés par un diététicien ou un nutritionniste, cette tendance étant malheureusement selon certains auteurs très répandue dans le milieu sportif.

Beaucoup de ces sportifs recherchent l'amélioration de symptômes qu'ils peuvent ressentir, communs à la MC et l'INCG et améliorés de façon démontrée chez les patients atteints de MC. Une fréquence accrue de troubles gastro-intestinaux a déjà été observée chez les sportifs d'endurance, 15 à 30% d'entre eux étant concernés. Une explication tient au fait que l'exercice physique augmente la perméabilité intestinale par diminution de la perfusion viscérale. Une autre est la majoration par les sportifs de la prise d'hydrates de carbone en tant que source d'énergie : une partie peut ne pas être digérée, des polysaccharides non digérés peuvent alors se retrouver en quantité dans l'intestin où ils sont susceptibles d'être fermentés par les bactéries de la flore, donnant des troubles gastro-intestinaux.

Cette étude ne montre pas de différence dans la fréquence des symptômes entre les plus assidus au RSG et les autres sportifs. Les premiers ont cependant de fortes convictions quant aux effets bénéfiques du RSG sur leurs symptômes et leurs performances. Nous avons précédemment mentionné la part de l'effet placebo dans l'amélioration des symptômes lors de l'INCG. On pourrait avancer ici que cet effet sur l'amélioration des symptômes se projette sur la perception des performances : puisque le sportif ressent un bien-être accru au niveau gastro-intestinal et de sa fatigue, il se sent plus performant. Il a par ailleurs été démontré que l'appui sur une aide extérieure (qui peut être un régime) ou la croyance dans les effets d'une démarche particulière augmente de facto les performances sportives de 1 à 3%.

La majorité de ces sportifs reconnaît de plus que le suivi du RSG engendre une attention plus importante à la qualité et l'équilibre de leur alimentation. Ils ne se contentent donc pas de supprimer le gluten de leur alimentation mais en modifient plusieurs aspects comme une augmentation de la consommation de fruits et légumes, les bénéfices ressentis sont donc possiblement imputables à ces modifications plutôt qu'à l'éviction du gluten. [118]

L'exercice physique nécessite des apports plus importants en sucres lents, stockés dans les muscles sous forme de glycogène et restitués au moment de l'effort. Les céréales, qui contiennent beaucoup de sucres lents sont donc très consommées par les sportifs et la suppression d'une partie d'entre elles du régime alimentaire devra être d'autant plus

compensée. Nous avons vu précédemment que suivre un RSG expose à des risques de carences et de déséquilibres. Il paraît donc contradictoire à la vue des données d'expérimentation existantes que des personnes chez qui la mise en place d'un régime restrictif contraignant, potentiellement couteux, difficilement accepté par des patients chez qui il est obligatoire et exposant à des risques rencontre un tel succès. Convaincus des bénéfices du RSG, une population de sportifs préfère s'imposer un régime contraignant sans en faire attester la nécessité par des professionnels de santé. De plus, il est nécessaire de rappeler que pour de bons diagnostics de MC et d'INCG, il est bien mieux de ne pas commencer de RSG avant les investigations cliniques. [118]

Afin d'évaluer les bénéfices d'un RSG sur les performances sportives, un essai mettant en œuvre un DBPCCC a été réalisé, sur 13 cyclistes d'endurance évoluant à haut niveau. Les 8 hommes et 5 femmes âgés de 18 à 40 ans sélectionnés répondaient aux critères suivants :

- Diagnostics médicaux de SII, INCG, AB et MC (IgA et IgG-TGt2 négatifs, pas d'antécédents familiaux de CD) exclus
- Pas d'adhésion antérieure ou actuelle à un RSG ni à un régime végétarien

La vitesse maximale aérobie VO_2 max des participants a été déterminée ainsi que leur travail maximum (W_{max}), 10 jours avant le début du DBPCCC. Ils ont ensuite pu pratiquer le test qui servirait à évaluer leurs performances, afin de se familiariser avec l'épreuve à laquelle ils allaient être soumis : 45 minutes de vélo à 70% du W_{max} , suivies de 15 minutes où ils devaient produire la plus grande puissance possible (donc un travail maximum). La fréquence et l'intensité des symptômes qui pouvaient parfois être ressentis par les cyclistes au repos ou après l'effort, dans leur vie quotidienne ont été évalué via une échelle, ainsi que leur stress et fatigue via un outil appelé DALDA pour Daily Analysis of Life Demand for Athletes.

Les sportifs ont été aléatoirement répartis en deux groupes et ont suivi un RSG pendant une semaine avec ajout de deux barres à base de quinoa par jour contenant 8 grammes de gluten chacune ou un placebo. S'en est suivie une période de lavage de 10 jours, avant de croiser les groupes, le tout se déroulant en double aveugle. Tous les repas sans gluten ont été fournis et les barres de quinoa avec gluten et placebo n'ont pas pu être différenciées par un panel de 10 personnes. Chaque jour, les participants ont évalué leurs symptômes au repos et après les entraînements, et ont renseigné le questionnaire DALDA. Les cyclistes ont passé l'épreuve d'effort le dernier jour de chaque semaine, dans des conditions identiques pour tous : à la même

heure, même température, même pression atmosphérique, sans effort important effectué, ni de prise d'AINS, d'alcool et de caféine dans les dernières 24 heures, au cours desquelles ils ont eu une alimentation équivalente.

Des prises de sang ont été effectuées avant l'épreuve, après les 45 minutes à 70% du Wmax et après les 15 minutes à puissance maximale.

Les résultats de cette étude sont multiples :

- Aucune différence au niveau des symptômes ou du stress n'a été mise en évidence entre la semaine avec et la semaine sans gluten.
- Les résultats au test de performances final sont équivalents entre les deux semaines, avec en plus une fréquence cardiaque moyenne équivalente.
- Les médiateurs de l'inflammation dosés dans les prises de sang (IL1-beta, IL6, IL8, IL10, IL15, TNFalpha) n'ont pas montré de différence de concentration significative au cours de l'épreuve, que ce soit en semaine avec ou sans gluten.
- Le dosage d'une protéine marquant par son augmentation l'inflammation aigüe de l'intestin grêle appelée IFABP (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) a montré que son taux moyen avant épreuve était équivalent dans les groupes gluten et placebo et qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant l'augmentation de sa concentration au cours de l'effort.

Cette étude est la première à démontrer l'absence d'amélioration des performances liée au suivi d'un RSG à court terme. Les données collectées par Lis D et al. [118] évoquaient par ailleurs que parmi les sportifs qui suivaient un RSG occasionnellement, beaucoup s'astreignaient à ce régime quelques jours avant une compétition, ce qui n'a pas d'impact sur leurs performances d'après les résultats présents. Les auteurs font d'ailleurs remarquer que bien que l'on puisse s'attendre à une amélioration des performances des patients cœliaques sous RSG, de telles données n'ont jamais été produites jusqu'à maintenant. [117]

Les futures investigations pourraient s'intéresser aux effets du RSG à long terme sur les performances, bien qu'une telle étude soit difficile à mettre en œuvre, les entraînements des sportifs évoluant et ayant une forte influence

Conclusion

Le gluten est une protéine très répandue dans les céréales, qui constituent une importante source de l'alimentation humaine moderne. L'ingestion d'aliments en contenant est reconnue comme étant la cause de plusieurs pathologies mettant en jeu des mécanismes physiopathologiques variés, dont la plus invalidante est la maladie cœliaque, dont les complications peuvent être graves et dont l'impact sur le quotidien des malades est important, les obligeant à adapter totalement leur régime alimentaire. Les connaissances sur cette pathologie ont très fortement progressé ces dernières années et son diagnostic devient plus aisé grâce aux méthodes standardisées mises en place, malgré le fait qu'une majorité de patients reste ignorante de son état, du fait de symptômes atypiques voire de l'absence de symptômes.

En marge de ce désordre lié au gluten, de plus en plus de patients se plaignent de symptômes approchant la maladie cœliaque, digestifs et extra-digestifs, recoupant ceux du syndrome de l'intestin irritable. Les analyses histologiques et sérologiques ne permettent cependant pas d'affirmer qu'ils sont atteints de maladie cœliaque ni d'allergie au blé. L'éviction du gluten du régime alimentaire de ces personnes semble à première vue bénéfique, elles sont d'ailleurs nombreuses à la mettre en œuvre par elles-mêmes, sans avis médical. Ces patients seraient atteints d'intolérance non-cœliaque au gluten, nouvelle frontière des troubles liés au gluten. Les différents essais visant à confirmer l'efficacité du retrait du gluten du régime alimentaire des personnes concernées ne donnent cependant pas tous les mêmes résultats, certains allant dans le sens de l'existence d'une sensibilité au blé, d'autres au gluten et d'autres réfutant l'implication du gluten au profit des FODMAP, largement répandus dans l'alimentation au même titre que le gluten. D'autres composants des céréales pourraient même intervenir et les mécanismes physiopathologiques en jeu restent à ce jour inconnus. Les études visant à établir la prévalence de l'INCG donnent des résultats variables, les contours de la maladie étant flous et les critères de diagnostic ne reposant pas sur le dosage d'un marqueur biologique ou la détection de symptômes spécifiques.

En parallèle de l'émergence apparente de l'INCG et de l'amélioration des connaissances sur la MC, le marché des produits sans gluten se développe fortement, enregistrant chaque année une croissance économique à deux chiffres. Le régime sans gluten est incontestablement à la mode, porté par des célébrités et des sportifs de haut niveau, qui en vantent les mérites dans

les médias. Il est toutefois important de rappeler que le régime sans gluten est avant tout destiné aux patients cœliaques, qui par ailleurs ont souvent du mal à l'observer correctement et vivent difficilement cette contrainte alimentaire. Il y a donc un vrai paradoxe entre le développement de la vente de produits sans gluten au sein de la population saine, qui se met à suivre un régime réservé à des malades, représentant 1% de la population, 2% en comptant les patients atteints d'INCG suivant les études de prévalence les plus fiables. Il a par ailleurs été démontré qu'en plus des déséquilibres alimentaires possibles liés au suivi d'un régime sans gluten, les produits industriels sans gluten présentent des qualités nutritionnelles inférieures aux produits classiques. Un autre paradoxe notable est que l'éviction du gluten soit vue comme une démarche améliorant la santé, alors que les produits sans gluten les plus vendus sont des « snacks », qui n'entrent pas dans un régime alimentaire équilibré.

Les sportifs de tous niveaux adhèrent fortement à l'éviction voire à l'exclusion totale du gluten de leur alimentation. Malgré leurs convictions sur les bénéfices du gluten pour la santé et les performances, les essais réalisés concluent à l'inefficacité du régime sans gluten dans de tels buts.

L'INCG est donc un syndrome aux contours très larges, peu définis et qui nécessite de plus amples recherches pour comprendre ses causes réelles, les mécanismes impliqués, sa prévalence précise, son évolution possible au cours de la vie d'un individu et trouver un marqueur biologique fiable pour son diagnostic. Décider de suivre un RSG a plus d'importance qu'il n'y paraît à première vue et ne doit pas se faire sans un motif valable et un encadrement adapté, contrôlés par des professionnels de la santé et de la nutrition. L'immense majorité de la population peut atteindre un très bon niveau de santé en suivant un régime « classique », non restrictif et à prix « normal », à condition qu'il soit varié et équilibré.

Bibliographie

- [1] www.larousse.fr/dictionnaires/francais/gluten/37276
- [2] www.larousse.fr/encyclopedie/divers/c%C3%A9r%C3%A9ales/32306
- [3] www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Allergene-alimentaire
- [4] Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., ... & Ullrich, R. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine*, 10(1), 13
- [5] Kearney, J. (2010). Food consumption trends and drivers. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 365(1554), 2793-2807
- [6] www.earth-policy.org
- [7] www.planetoscope.com/cereales/191-production-mondiale-de-ble.html
- [8] www.ers.usda.gov
- [9] Vermorel M., Ritz P., Tappy L., Laville M. Energie. In Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3ème édition. Paris: Editions Tec & Doc, 2001. p. 17-36
- [10] <http://environnement.ecole.free.fr/2gbal/img/botanique>
- [11] Charbonnier, L., Jos, J., Mougenot, J. F., Mossé, J., DEMARTEAU, C., SALLANTIN, M., & HUET, J. (1980). Toxicité comparée de différentes céréales pour les sujets intolérants au gluten. *Reproduction Nutrition Développement*, 20(4B), 1369-1377
- [12] Kasarda, D. D. (2013). Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding?. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(6), 1155-1159
- [13] Shewry, P. R., Halford, N. G., Belton, P. S., & Tatham, A. S. (2002). The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 357(1418), 133-142
- [14] Leonard, M. M., & Vasagar, B. (2013). US perspective on gluten-related diseases. *Clinical and experimental gastroenterology*, 7, 25-37

- [15] Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*, 91(1), 151-175
- [16] Spaenij–Dekking, L., Kooy–Winkelaar, Y., van Veelen, P., Drijfhout, J. W., Jonker, H., van Soest, L., ... & Koning, F. (2005). Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology*, 129(3), 797-806
- [17] Inomata, N. (2009). Wheat allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 9(3), 238-243
- [18] Regina, S. K. (2014). Celiac Disease, Non-Celiac Gluten Sensitivity and the Gluten-Free Diet Shelley Case, RD
- [19] Règlement numéro 1169/2011 du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires
- [20] Décret n° 2015-447 du 17 avril 2015 relatif à l'information des consommateurs sur les allergènes et les denrées alimentaires non préemballées
- [21] Crowe, S. E. New insights on gluten intolerance
- [22] Elli, L., Branchi, F., Tomba, C., Villalta, D., Norsa, L., Ferretti, F., ... & Bardella, M. T. (2015). Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(23), 7110
- [23] Thiel, H., & Ulmer, W. T. (1980). Bakers' asthma: development and possibility for treatment. *CHEST Journal*, 78(2_Supplement), 400-405
- [24] Rosenberg, N. (2002). Allergie respiratoire du boulanger. *Allergologie-pneumologie professionnelle. Doc Méd Trav*, 90, 189-96
- [25] BRETON, C. (2002). Prévention des allergies respiratoires professionnelles en boulangerie-pâtisserie. 'Le souffle des boulangers, un enjeu de santé au travail'. *Documents pour le médecin du travail [Institut national de recherche et de sécurité (INRS)]*, 90, 111-29
- [26] Vierk, K. A., Koehler, K. M., Fein, S. B., & Street, D. A. (2007). Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(6), 1504-1510
- [27] Matricardi, P. M., Bockelbrink, A., Beyer, K., Keil, T., Niggemann, B., Grüber, C., ... & Lau, S. (2008). Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(3), 493-500

- [28] Ramesh, S. (2008). Food allergy overview in children. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 34(2), 217-230
- [29] Tovoli, F., Masi, C., Guidetti, E., Negrini, G., Paterini, P., & Bolondi, L. (2015). Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 3(3), 275
- [30] Beaudouin, E. (2010). Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort: épidémiologie et aspects cliniques. *Revue Francaise d'Allergologie*, 50(3), 184-187
- [30] Keet, C. A., Matsui, E. C., Mudd, K. E., Paterakis, M., & Wood, R. A. (2008). The Natural History of Wheat Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2), S236
- [31] Barg, W., Medrala, W., & Wolanczyk-Medrala, A. (2011). Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Current allergy and asthma reports*, 11(1), 45-51
- [32] Green PH, Cellier C. Celiac disease. *New Engl J Med* 2007;357:1731-43
- [33] <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/pathologies/GL-celiac%20.pdf>
- [34] Roujon, P., Guidicelli, G., Moreau, J. F., & Taupin, J. L. (2013). Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), e5-e11
- [35] Beaudouin, E., Renaudin, J. M., Codreanu, F., Kanny, G., & Moneret-Vautrin, D. A. (2007). Allergie à la farine de blé chez l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 47(3), 175-179
- [36] Dieli-Crimi, R., Cénit, M. C., & Núñez, C. (2015). The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of autoimmunity*, 64, 26-41
- [37] Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G. M., ... & Khosla, C. (2002). Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*, 297(5590), 2275-2279
- [38] Godat, S., Velin, D., Aubert, V., Nydegger, A., Schoepfer, A. M., & Maillard, M. H. (2013). Maladie cœliaque: état des lieux. *Rev Med Suisse*, 9, 1584-9
- [39] www.massgeneral.org/news/newsarticle.aspx?id=4136
- [40] Malamut, G., & Cellier, C. (2010). Maladie cœliaque. *La Revue de médecine interne*, 31(6), 428-433
- [41] www.ibs-corata.org/medias/direct/paris9.pdf

- [42] Lionetti, E., & Catassi, C. (2011). New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International reviews of immunology*, 30(4), 219-231
- [43] Gujral, N., Freeman, H. J., & Thomson, A. B. (2012). Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*, 18(42), 6036-6059
- [44] DeMelo, E. N., McDonald, C., Saibil, F., Marcon, M. A., & Mahmud, F. H. (2015). Celiac Disease and Type 1 Diabetes in Adults: Is This a High-Risk Group for Screening?. *Canadian journal of diabetes*, 39(6), 513-519
- [45] van der Windt, D. A., Jellema, P., Mulder, C. J., Kneepkens, C. F., & van der Horst, H. E. (2010). Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *Jama*, 303(17), 1738-1746
- [46] Leffler, D. A., & Schuppan, D. (2010). Update on serologic testing in celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 105(12), 2520-2524
- [47] Villalta, D., Alessio, M. G., Tampoia, M., Tonutti, E., Brusca, I., Bagnasco, M., ... & Bizzaro, N. (2007). Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1109(1), 212-220
- [48] Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., ... & Lelgeman, M. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 54(1), 136-160
- [49] Ravelli, A., Villanacci, V., Monfredini, C., Martinazzi, S., Grassi, V., & Manenti, S. (2010). How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 105(9), 2103-2110
- [50] Aziz, I., Evans, K. E., Hopper, A. D., Smillie, D. M., & Sanders, D. S. (2010). A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(11-12), 1392-1397
- [51] www.fmcgastro.org/postu---main/postu---2013---paris/textes---postu---2013---paris/
- [52] Catassi, C., Gatti, S., & Fasano, A. (2014). The new epidemiology of celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 59, S7-S9

- [53] Lamireau T, Clouzeau H. Epidemiology of celiac disease. *Pathologie biologique* (Paris). 2013 ; Vol 61, Issue 2, e1-e4
- [54] Aronsson, C. A., Lee, H. S., Liu, E., Uusitalo, U., Hummel, S., Yang, J., ... & Toppari, J. (2015). Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics*, 135(2), 239-245
- [55] Cosnes, J., & Nion-Larmurier, I. (2013). Les complications de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), e21-e26
- [56] Mearin, M. L., Catassi, C., Brousse, N., Brand, R., Collin, P., Fabiani, E., ... & Masip, C. F. (2006). European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 18(2), 187-194
- [57] McCarville, J. L., Caminero, A., & Verdu, E. F. (2015). Pharmacological approaches in celiac disease. *Current opinion in pharmacology*, 25, 7-12
- [58] www.riosemgluten.com/dermatite_herpetiforme.htm
- [59] Ingen-Housz-Oro, S. (2011, March). Dermatite herpétiforme: revue de la littérature. In *Annales de Dermatologie et de Venereologie* (Vol. 138, No. 3, pp. 221-227). Elsevier Masson
- [60] Catassi, C., Bai, J. C., Bonaz, B., Bouma, G., Calabrò, A., Carroccio, A., ... & Francavilla, R. (2013). Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, 5(10), 3839-3853
- [61] Longstreth, G. F., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F., & Spiller, R. C. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 130(5), 1480-1491
- [62] Whitehead, W. E., Palsson, O., & Jones, K. R. (2002). Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications?. *Gastroenterology*, 122(4), 1140-1156
- [63] Crouzet, L., Gaultier, E., Del'homme, C., Cartier, C., Delmas, E., Dapoigny, M., Fioramonti, J., Bernalier, A. (2013). . The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterology and Motility*, 25 (4), e272 - e282. DOI : 10.1111/nmo.12103
- [64] Thompson, W. G., Longstreth, G. F., Drossman, D. A., Heaton, K. W., Irvine, E. J., & Müller-Lissner, S. A. (1999). Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*, 45(suppl 2), II43-II47

- [65] Drossman, D. A., Camilleri, M., Mayer, E. A., & Whitehead, W. E. (2002). AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 123(6), 2108-2131
- [66] Ellis A, Linaker BD. Non-celiac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1:1358- 1359
- [67] Cooper, B. T., Holmes, G. K., Ferguson, R., Thompson, R. A., Allan, R. N., & Cooke, W. T. (1980). Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology*, 79(5 Pt 1), 801-806.
- [68] Carroccio, A., Rini, G., & Mansueto, P. (2014). Non-celiac wheat sensitivity is a more appropriate label than non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 146(1), 320-321
- [69] Volta, U., Bardella, M. T., Calabrò, A., Troncone, R., & Corazza, G. R. (2014). An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC medicine*, 12(1), 85
- [70] Aziz, I., Lewis, N. R., Hadjivassiliou, M., Winfield, S. N., Rugg, N., Kelsall, A., ... & Sanders, D. S. (2014). A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 26(1), 33-39
- [71] DiGiacomo, D. V., Tennyson, C. A., Green, P. H., & Demmer, R. T. (2013). Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 48(8), 921-925
- [72] Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., ... & Dieterich, W. (2015). Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 7(6), 4966-4977
- [73] Volta, U., Tovoli, F., Cicola, R., Parisi, C., Fabbri, A., Piscaglia, M., ... & Caio, G. (2012). Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *Journal of clinical gastroenterology*, 46(8), 680-685
- [74] Caio, G., Volta, U., Tovoli, F., & De Giorgio, R. (2014). Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity. *BMC gastroenterology*, 14(1), 26
- [75] Tavakkoli, A., Lewis, S. K., Tennyson, C. A., Lebwohl, B., & Green, P. H. (2014). Characteristics of patients who avoid wheat and/or gluten in the absence of celiac disease. *Digestive diseases and sciences*, 59(6), 1255-1261

- [76] Verdu, E. F., Armstrong, D., & Murray, J. A. (2009). Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the “no man's land” of gluten sensitivity. *The American journal of gastroenterology*, 104(6), 1587-1594
- [77] Revicki, D. A., Wood, M., Wiklund, I., & Crawley, J. (1997). Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Quality of life research*, 7(1), 75-83
- [78] van Overbeek, F. M., Uil-Dieterman, I. G., Mol, I. W., Köhler-Brands, L., Heymans, H. S., & Mulder, C. J. (1997). The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general Dutch population. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 9(11), 1097-1099
- [79] Jackson, J., Eaton, W., Cascella, N., Fasano, A., Santora, D., Sullivan, K., ... & Demyanovich, H. (2014). Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 159(2), 539-542
- [80] Genuis, S. J., & Lobo, R. A. (2014). Gluten sensitivity presenting as a neuropsychiatric disorder. *Gastroenterology research and practice*, 2014
- [81] Sapone, A., Lammers, K. M., Casolaro, V., Cammarota, M., Giuliano, M. T., De Rosa, M., ... & Esposito, P. (2011). Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC medicine*, 9(1), 23
- [82] Vazquez-Roque, M. I., Camilleri, M., Smyrk, T., Murray, J. A., Marietta, E., O'Neill, J., ... & Burton, D. (2013). A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*, 144(5), 903-911
- [83] Hollon, J., Puppa, E. L., Greenwald, B., Goldberg, E., Guerrerio, A., & Fasano, A. (2015). Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*, 7(3), 1565-1576
- [84] Grace-Farfaglia, P. (2015). Gluten and the Gut-Microbiota-Brain Axis: A Disturbance in the Force. *EC Nutrition*, 1, 236-238
- [85] Carroccio, A., Mansueto, P., Iacono, G., Soresi, M., D'Alcamo, A., Cavataio, F., ... & Pirrone, G. (2012). Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *The American journal of gastroenterology*, 107(12), 1898-1906

- [86] Biesiekierski, J. R., Newnham, E. D., Irving, P. M., Barrett, J. S., Haines, M., Doecke, J. D., ... & Gibson, P. R. (2011). Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology*, 106(3), 508-514
- [87] Biesiekierski, J. R., Peters, S. L., Newnham, E. D., Rosella, O., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2013). No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*, 145(2), 320-328
- [88] Zanini, B., Baschè, R., Ferraresi, A., Ricci, C., Lanzarotto, F., Marullo, M., ... & Lanzini, A. (2015). Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(8), 968-976
- [89] Di Sabatino, A., Volta, U., Salvatore, C., Biancheri, P., Caio, G., De Giorgio, R., ... & Corazza, G. R. (2015). Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(9), 1604-1612
- [90] Elli, L., Tomba, C., Branchi, F., Roncoroni, L., Lombardo, V., Bardella, M. T., ... & Forti, E. (2016). Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*, 8(2), 84
- [91] Gibson, P. R., & Shepherd, S. J. (2010). Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(2), 252-258
- [92] Junker, Y., Zeissig, S., Kim, S. J., Barisani, D., Wieser, H., Leffler, D. A., ... & Kelly, C. P. (2012). Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *The Journal of experimental medicine*, 209(13), 2395-2408
- [93] Nijeboer, P., Bontkes, H. J., Mulder, C. J., & Bouma, G. (2013). Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain. *J Gastrointestin Liver Dis*, 22(4), 435-40
- [94] Czaja-Bulsa, G. (2015). Non coeliac gluten sensitivity—A new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition*, 34(2), 189-194
- [95] www.google.fr/trends
- [96] Canadian celiac association

- [97] www.agr.gc.ca/fra/industrie-marches-et-commerce/statistiques-et-information-sur-les-marches/par-produit-secteur/aliments-et-boissons-transformes/rapports-et-ressources-innovation-et-reglementation-associes-a-la-transformation-des-aliments/les-allegations-sans-gluten-sur-le-marche/?id=1397673574797
- [98] www.biolineaires.com/articles/dossier/1453-focus-sur-le-sans-gluten-en-allemagne-et-aux-etats-unis.html#.Vt2befnhDIW
- [99] www.liberation.fr/futurs/2014/08/19/les-produits-sans-gluten-au-regime-de-croisiere_1083310
- [100] www.lsa-conso.fr
- [101] Stevens, L., & Rashid, M. (2008). Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*, 69(3), 147-150
- [102] <http://export.businessfrance.fr/>
- [103] Schmitz, J. (2013). Le régime sans gluten chez l'enfant. *Pathologie Biologie*, 61(3), 129-133
- [104] www.cregg.org/site/documents/N_R_sans_gluten.pdf
- [105] www.lasantedanslassiette.com/au---menu/medias/fiches---pratiques/fiche---cereales---gluten.html
- [106] See, J. A., Kaukinen, K., Makharia, G. K., Gibson, P. R., & Murray, J. A. (2015). al insights into gluten-free diets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*.
- [107] <http://ansm.sante.fr/>
- [108] Cruz, J. E., Cocchio, C., Lai, P. T., & Hermes-DeSantis, E. (2015). Gluten content of medications. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 72(1).
- [109] Pellegrini, N., & Agostoni, C. (2015). Nutritional aspects of gluten-free products. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(12), 2380-2385
- [110] Wu, J. H., Neal, B., Trevena, H., Crino, M., Stuart-Smith, W., Faulkner-Hogg, K., ... & Dunford, E. (2015). Are gluten-free foods healthier than non-gluten-free foods? An evaluation of supermarket products in Australia. *British Journal of Nutrition*, 114(03), 448-454
- [111] Rostami, K., & Rostami-Nejad, M. (2015). Book review: Advances in the understanding of gluten related pathology and the evolution of gluten-free foods; Edited by:

Eduardo Arranz, Fernando Fernández Bañares, Cristina M. Rosell, Luis Rodrigo, Amado Salvador Peña. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*, 8(4), 311.

[112] Ludvigsson, J. F., Bai, J. C., Biagi, F., Card, T. R., Ciacci, C., Ciclitira, P. J., ... & Kaukinen, K. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, gutjnl-2013

[113] <http://www.afdiag.fr/>

[114] <http://allergies.afpral.fr/>

[115] Nadhem, O. N., Azeez, G., Smalligan, R. D., & Urban, S. (2015). Review and practice guidelines for celiac disease in 2014. *Postgraduate medicine*, 127(3), 259-265.

[116] www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/calcium-full-story/

[117] Lis, D. M., Stellingwerff, T., Shing, C. M., Ahuja, K. D., & Fell, J. W. (2015). Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*, 25, 37-45

[118] Lis, D. M., Stellingwerff, T., Shing, C. M., Ahuja, K. D., & Fell, J. W. (2015). Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*, 25, 37-45

Annexe

Produits généraux autorisés, interdits ou à vérifier dans un régime sans gluten, selon l'AFDIAG

Type d'aliments	Autorisés	Vérifier les ingrédients	Interdits
Céréales, graines, tubercules	Maïs, riz, riz sauvage, riz gluant, soja, sarrasin*, manioc (tapioca), millet, sésame, quinoa, sorgho, châtaignes, arrow-root, igname et leurs dérivés sous forme de farine, fécule, crème, grains, galettes, popcorn, polenta, semoule, flocons et amidons. Fécule de pomme de terre. Produits diététiques de substitution.	Céréales « petit-déjeuner », galettes de riz, avoine*, biscuits apéritifs soufflés, farine et galettes de sarrasin, papier azyme. *l'avoine est souvent contaminé	Blé (froment, épeautre, kamut), orge, seigle et leurs dérivés sous forme de farine, crème, chapelure, semoules, galettes, flocons, couscous et amidon. 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, lait en poudre. Yaourts, fromages blancs. Fromages cuits, à pâte molle, à pâte pressée, cuits, fermentés.	Préparations industrielles à base de lait (flans, crèmes, mousses), laits aromatisés », laits gélifiés, yaourts aromatisés ou aux fruits, produits laitiers allégés, fromages à moisissures et à tartiner.	Yaourts aux céréales, fromages frais aux céréales, fromages lavés à la bière.
Viandes et volailles	Fraîches, natures, surgelées, conserves, abats natures, 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, Morteau, 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'oie, suif.	Beurres allégés et spécialités laitières à tartiner allégées, margarine.	Huile de germe de blé.
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, 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, pâte à tartiner, confiseries, chewing-gum, bonbons, chocolat en poudre ou en tablettes.	
Desserts	Mousse au chocolat, pur cacao, crème caramel ou crème aux œufs « maison », crème à base de fleur de maïs, de riz, de fécule, de gélatine.	Crèmes glacées sans pâtisserie, préparations en poudre pour desserts lactés.	Gâteaux ou biscuits (sous toutes leurs formes), desserts glacés contenant un biscuit, pâtes à tarte, cornets de glace.
Amuse-gueule	Fruits oléagineux non grillés à sec (noix de cajou, noisettes, amandes, cacahuètes, noix...), 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, gin et vins.	Infusions, mélange chicorée-café, certaines poudres pour boissons.	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 fraîche ou sèche, glutamate.	Levure chimique, médicaments.	Hosties.

AUTEUR : Romain SASSEIGNE

TITRE : Intolérance non-cœliaque au gluten et mode du régime sans gluten

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Gérard CAMPISTRON

Toulouse, le 15 avril 2016

RESUME : le gluten, ensemble de protéines contenues dans le blé et d'autres céréales de consommation courante, est connu depuis plusieurs décennies pour être responsable de différents troubles comme la maladie cœliaque. Récemment, un nombre croissant de personnes a rapporté des symptômes digestifs et extra-digestifs après l'ingestion de gluten, recoupant ceux de la maladie cœliaque et du syndrome de l'intestin irritable sans qu'un diagnostic des troubles liés au gluten connus ne puisse être établi, on parle d'intolérance non-cœliaque au gluten (INCG). Les recherches actuelles visent à établir des critères de diagnostic pour cet état pathologique, mais remettent également en cause le rôle du gluten au profit d'autres molécules ainsi que son existence-même. En parallèle, le régime sans gluten est de plus en plus plébiscité, notamment dans la population saine et/ou sportive, alors qu'aucune démonstration de ses bénéfices sur la santé ou les performances n'a pu être établie au contraire de l'existence de risques.

MOTS-CLES : gluten, intolérance non-cœliaque, régime sans gluten, sportif.

ABSTRACT : gluten is a set of proteins from wheat and other commonly eaten cereals which is known for several decades to trigger health troubles like celiac disease. During last years, growing numbers of people have presented digestive and extra-digestive symptoms after eating gluten containing food, overlapping those of celiac disease and irritable bowel syndrome whereas they can't be diagnosed with a known gluten trouble. They would suffer from non-celiac gluten sensitivity (NCGS). Actual research aims to establish diagnosis criteria for this pathological state but also challenge the role of gluten, investigating other molecules and questioning the existence of NCGS itself. Beside, gluten-free diet has never been so popular, especially in healthy and/or athletic population, although no benefits on health or performances have been demonstrated and risks do exist.

KEYWORDS : gluten, non-celiac sensitivity, gluten-free diet, athlete.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie d'officine

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Faculté des sciences pharmaceutiques de TOULOUSE