



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 041

LA MALADIE COELIAQUE :
PLACE DU GLUTEN DANS LES MÉDICAMENTS
ET LES PRODUITS PARAPHARMACEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2023

PAR

Monsieur Chemsdine ECHIGUER

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Maladie Cœliaque, Gluten, Médicaments, Produits parapharmaceutiques

Membres du Jury :

Madame Katim ALAOUI

Professeur de Pharmacologie

Monsieur Sidi-Yassir ELALAOUI

Professeur de Pharmacie Galénique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Présidente du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَى
عَالَمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Ogers Rabat</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie <u>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</u>
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</u>

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUADA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen de la FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – <u>Directeur du CHIS Rabat</u>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie <u>Inspecteur du SSM</u>
--------------------	-----------------------------------

Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBENATTYA ANDALOUSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie <u><i>Directeur HMI Mohammed V Rabat</i></u>

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal	Psychiatrie <u><i>Directeur Hôp. Ar-razi Salé</i></u>
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI	Neurologie <u><i>Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat</i></u>
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER-RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
-----------------	---------------------

Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique – <u>Doyen de la FMPR</u>

Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie <u><i>Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès</i></u>
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie <u><i>V-D chargé Aff Acad. Est.</i></u>
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale <u><i>Directeur de l' ERPPLM</i></u>

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie orthopédie <u><i>Directeur HM Avicenne- Marrakech</i></u>
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie

Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital
Ibn Sina Marr.*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie Directeur Hôp. des Spécialités

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Rabat
Anesthésie Réanimation Directeur de la Clinique
Royale

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation*
Ch.Kh.Ibn Zaid

Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss*

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUZZANI Hanane*

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pharmacologie *Doyen de la Faculté
de Pharmacie de l'UM6SS*

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie-Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie-Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr. CHAIB Ali*

Cardiologie *Président de la Ligue N. de
L. contre les M. CV*

Pr. DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa Radiologie

Pr. ELFATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique

Pr. EL JAOUDI Rachid*

Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria

Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anatomie Pathologique

Pr. EL KHLOUFI Samir

Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae

Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane*

Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila

Physiologie

Pr. FIKRI Meryem

Radiologie

Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH	Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie pédiatrique
Psychiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL LALOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie

Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*	Radiothérapie
------------------	---------------

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie

Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces

À Mes Chers Parents,

Je tiens à vous exprimer, à travers ce travail, ma profonde gratitude pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez offerts tout au long de mon parcours. Votre encouragement et votre soutien moral ont été inestimables, et je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui sans vous. Je suis également reconnaissant pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour me permettre de poursuivre mes études.

Je sais que pour vous ce n'était pas toujours facile, mais vous avez toujours fait de votre mieux pour m'offrir les meilleures conditions pour réussir. J'espère que ma thèse vous rendra fiers autant que je suis fier de vous avoir comme parents.

*Je vous remercie encore une fois de tout cœur pour tout ce que vous avez fait
pour moi.*

À Mon Cher Frère Sabrillah,

Je te remercie pour tout le soutien et l'encouragement que tu m'as apportés tout au long de ma vie. Ta présence à mes côtés m'a toujours donné la force et la motivation de persévérer, même dans les moments les plus difficiles. Tes précieux conseils m'ont toujours aidé à surmonter les obstacles rencontrés tout au long de ma vie. Tu as toujours été là pour moi, et je t'en suis très reconnaissant. Je ne peux t'exprimer à quel point je suis fier d'avoir un frère aussi attentionné. Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci encore une fois pour tout.

À Ma Chère petite Nièce Laya,

Je tiens à te dédier ma thèse, même si tu es encore trop petite pour la lire ou en comprendre la signification. En grandissant, j'espère que cela t'inspirera à réaliser tes propres rêves. Je profite de cette heureuse occasion pour te dire à quel point tu es importante pour notre famille.

À Ma Belle-sœur Zaynab,

Je saisis cette occasion pour te remercier pour ta gentillesse, ta bienveillance et pour tout ce que tu apportes à notre famille.

*À Tous les membres de ma grande famille ECHIGUER (Paternelle),
BERRADA (Maternelle) ainsi que CHLIEH et BENKOULA,
Je tiens à exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à chaque membre de ma
grande famille pour leur soutien et leur bienveillance.*

*À la mémoire de tous nos chers disparus que nous chérirons à jamais,
À Mes Chers Grands Pères, À Ma Chère Grand-Mère maternelle,
À Mon Cher Cousin Karim qui nous a quitté à la fleur de l'âge,
Au Cher Oncle de mon Père, Mohamed Haddou ECHIGUER, un Homme de
grande culture ayant hautement servi son pays avec Amour et Droiture.*

*À Mes Amis : Yassine Boudina, Walid Doghmi, Maria Drissi Kamili,
Je voudrais vous exprimer ma gratitude pour votre amitié et votre soutien au
cours de nos études. Nous avons commencé notre parcours universitaire ensemble
depuis la Faculté des Sciences de Rabat jusqu'à la fin de nos études en
Pharmacie. Je vous suis reconnaissant pour l'impact positif que vous avez eu sur
ma vie ; pour les moments que nous avons partagés ensemble (réussite, stress,
rires, blagues, discussions animées...) ces moments ont créé des souvenirs
durables qui resteront gravés dans ma mémoire.*

À Mes Amis : Youness Dehayni, Oussama Assiyad

À mes chers amis connus lors de mes études en pharmacie, je tiens à vous dire que je suis reconnaissant de votre amitié tout au long de notre parcours. Je vous souhaite tout le succès et la satisfaction que vous méritez dans la vie.

À Mes Amis Internes et Résidents : Soufiane Lak̄sir, Amina Chraibi, Chaymae Abdellaoui, Farah Omari Tadlaoui, Imane Amrani, Ismail Rēragui, Hamza Rahmouni, Amine Kassou, Abderrahim Chour, Yassine Baybay, Chaimaa Tamdi, Hajar Oualim, Loubna belmoudden, Manal Najib, Abdessamad Errafyg, Ali Farissi, Mohammed Labrigui, Fatimazohra Rahmaoui, Zineb Berrada, Rēdouane Bennai, Omar Bendraz ... :

Je voulais prendre un moment pour vous exprimer à quel point je suis reconnaissant pour l'entraide et le soutien mutuel que nous partageons et que nous partagerons tout au long de notre cursus.

À tous les membres de l'APIRR

(Association des Pharmaciens Internes et Résidents de Rabat)

Je tiens à remercier tous les membres de notre grande famille l'APPIR qui nous réunit avec la devise « Interne un jour, interne pour toujours ». Je remercie également, en cette importante occasion, tous les anciens membres de l'association pour leurs précieux conseils et orientations sur mon parcours d'internat et de résidanat.



Remerciements

Au Professeur Monsieur Sidi Yassir ELALAOUI,

Je tiens à vous remercier pour votre encadrement et votre soutien tout au long de ma thèse. Votre expertise, votre patience et votre engagement ont été d'une grande valeur pour moi et ont grandement contribué à la réalisation de ce travail. Je vous suis également très reconnaissant pour votre encadrement très instructif durant mon passage d'internat dans votre service. Je suis fier d'avoir eu la chance de travailler sous votre direction et je tiens à vous remercier une fois de plus pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Au Professeur Madame Katim ALAOUI,

Vous m'avez fait l'immense honneur en acceptant humblement la présidence de notre jury de thèse. Veuillez accepter ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités professionnelles, scientifiques et humaines.

Au Professeur Monsieur Jaouad EL HARTI,

C'est avec un grand sentiment d'honneur que je considère votre amabilité de juger ce travail. Veuillez agréer, l'expression de tout mon respect, de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Au Professeur Monsieur Rachid NEJJARI,

Votre aimable acceptation de siéger dans notre jury constitue pour moi un immense honneur. Vous trouverez ici l'assurance de mon plus profond respect, de ma reconnaissance, et de toute ma gratitude.

Au Professeur Madame Yasmina TADLAOUI,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter avec amabilité d'être membre de cet honorable jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma haute considération, de ma reconnaissance ainsi que mes sincères remerciements.



**LISTES DES ABREVIATIONS,
TABLEAUX & FIGURES**

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AA** : Acide Aminé
- **Ac** : Anticorps
- **AcM** : Anticorps monoclonal
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AEMPS** : Agence Espagnole des Médicaments et des Dispositifs Médicaux
- **AFDIAG** : Association Française Des Intolérants Au Gluten
- **AFSSA** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **AFSSET** : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
- **AG** : Acide Gras
- **Ag** : Antigène
- **AGA** : Anti-Gliadine
- **AJR** : Apports Journaliers Recommandés
- **AMIAG** : Association Marocaine des Intolérants et Allergiques au Gluten
- **AN** : Aspergillus niger
- **ANSES** : L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **APAC** : Zone Asie Pacifique
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **AV** : Atrophie Villositaire
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- **BPM** : Bas Poids Moléculaire
- **CE** : Conformité Européenne (Marquage)
- **CELIPREV** : Risk of Celiac Disease and Age at Gluten Introduction
- **CFR** : Code of Federal Regulations
- **CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire
- **CMF** : Cytométrie en Flux
- **CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigènes
- **CPR/Cp** : Comprimé
- **CREGG** : Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastro-Entérologie
- **Da** : Dalton (unité)
- **DGCCRF** : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
- **DGP** : Peptide de Gliadine Désamidé (Deamidated Gliadin Peptide)

- **DHEA** : DéHydroEpiAndrostérone (Hormone)
- **DT1** : Diabète de Type 1
- **ELISA** : Enzym-Linked Immuno Assay
- **ELISPOT** : ELISA-Linked ImmunoSpot
- **EMA** : Agence Européenne des Médicaments
- **EMA** : Endomysium
- **ESI** : Electronébulisation
- **FALCPA** : La Loi sur l'Étiquetage des Allergènes Alimentaires et la Protection du Consommateur (Food Allergen Labelling and Consumer Protection Act)
- **FAO** : Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (Food and Agriculture Organisation of the United Nations)
- **FDA** : Food And Drug Administration
- **FODMAP** : Fermentable Oligo, Di, Monosaccharides And Polyols
- **FPM** : Faible Poids Moléculaire
- **GI** : Gastro-Intestinales
- **GIG** : Gluten Intolerance Group
- **HLA** : Antigène de leucocyte humain (Human Leukocyte Antigen)
- **HPLC** : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance/Haute Pression
- **HPM** : Haut Poids Moléculaire
- **HS** : Hypersensibilité
- **I-FABP** : Protéine de liaison des acides gras intestinaux
- **IEL** : Lymphocytes Intra-Épithéliaux (Intra-Epithelial lymphocytes)
- **IFN** : Interféron
- **IgA** : Immunoglobuline A
- **IgE** : Immunoglobuline E
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **IGNC** : Intolérance au Gluten Non Cœliaque
- **IL-15** : Interleukine-15
- **IL-21** : Interleukine-21
- **IMANOR** : Institut Marocain de Normalisation
- **LC** : Chromatographie en Phase Liquide
- **LMW** : Low Molecular Weight (Bas Poids Moléculaire)
- **MALDI** : Désorption-Ionisation Laser Assistée par Matrice
- **MC** : Maladie Cœliaque
- **MS** : Spectrométrie de Masse
- **NGS** : Séquençage de Nouvelle Génération
- **NSF** : National Sanitation Foundation
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **ONU** : Organisation des Nations Unies

- **Pa** : Pascal (unité)
- **PA** : Principe Actif
- **PCR** : Réaction de Polymérisation en Chaîne (Polymerase Chain Reaction)
- **PEC** : Prise en charge
- **PM** : Poids Moléculaire
- **PPM** : Partie Par Million
- **PREVENT-CD** : Prevent Celiac Disease
- **RIA** : Dosage Radio-Immunologique (Radio Immuno Assay)
- **ROW** : Rest of the World (Reste du monde)
- **RSG** : Régime Sans Gluten
- **SG** : Sensibilité au Gluten
- **SGNC** : Sensibilité au Gluten Non Cœliaque
- **TCAC** : Taux de Croissance Annuel Composé
- **TCEP** : Tris(2-CarboxEthyl) -Phosphine
- **TCR** : Récepteur des Cellules T (T-Cell Receptor)
- **TDAH** : Trouble Déficitaire de l'Attention/Hyperactivité
- **TG** : Transglutaminase
- **Th** : Lymphocytes T auxiliaires (T-helper)
- **TOF** : Détection par Temps de Vol (Time-of-Flight Mass Spectrometry)
- **UE** : Union Européenne
- **UV** : Ultraviolet

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison de la sensibilité et spécificité des différents tests sérologiques	23
Tableau 2 : Classification Histologique de Marsh-Oberhuber	28
Tableau 3 : Suivi suggéré par la Société Européenne pour l'étude de la MC	37
Tableau 4 : Norme internationale du Codex pour les produits protéiques du blé, y compris le gluten de blé (Codex, 2001).....	51
Tableau 5 : Composition en AA des protéines du Gluten, et ce en comparaison avec les besoins en AA essentiels recommandés par l'OMS pour les adultes (mg/g de protéines).	53
Tableau 6 : Utilisation du gluten de froment vital dans différentes régions du monde (en % approximatif de l'utilisation totale pour la région) et total dans le monde.....	62
Tableau 7 : Aliments autorisés et interdits proposés par la CREG dans le cadre d'un RSG ...	69
Tableau 8 : Liste des excipients à effet notoire et leurs effets indésirables publié par le VIDAL (Consultée le 25/11/2022).....	97
Tableau 9 : Listes des 105 spécialités répertoriées sur Thériaque (Consultée le 21/02/2023) contenant de l'Amidon de blé ou leurs équivalents dans le marché marocain qui en contiennent avec une estimation de la quantité de gluten.....	104
Tableau 10 : Informations actualisées dans la notice d'emballage proposée par l'EMA	114
Tableau 11 : Liste des vitamines et minéraux autorisés par l'Union Européenne pour la fabrication des compléments alimentaires	117
Tableau 12 : Teneur en gluten d'échantillons sélectionnés en compléments alimentaires pour l'étude, déterminée par dosage immuno-chromatographique	123
Tableau 13 : Teneur en gluten des produits sélectionnés pour cette étude qui contenaient des ingrédients dérivés du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine	129
Tableau 14 : Résultats de l'enquête concernant les sources d'informations utilisées pour la détermination de la présence de gluten dans les médicaments	143
Tableau 15 : Résultats de l'enquête concernant les symptômes ayant conduit à l'arrêt des médicaments suspectés de contenir du gluten.....	144
Tableau 16 : Résultats des recherches concernant la teneur en gluten dans les compléments alimentaires	147

Tableau 17 : Résultats des réponses sur les symptômes évoquant une suspicion de produits cosmétiques de contenir du gluten	151
Tableau 18 : Excipients contenus dans les médicaments et leurs sources (sûres ou non)	166

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Architecture de la composition du "gluten" de blé.....	3
Figure 2 : Classification des protéines du grain de blé	3
Figure 3 : Willem Karel Dicke (1905-1962).....	6
Figure 4 : Schéma représentant la pathogenèse de la MC	10
Figure 5 : Enfant présentant une distension abdominale typique de la MC	18
Figure 6 : Représentation du modèle "Iceberg" de la Maladie Cœliaque	20
Figure 7 : Quelques images de lésions qui évoquent une dermatite herpétiforme	21
Figure 8 : Lésions érythémateuses, papuleuses et vésiculeuses chez un patient atteint de dermatite herpétiforme	21
Figure 9 : Recommandation de la HAS sur la recherche d'anticorps lors du diagnostic d'une Maladie Cœliaque.....	25
Figure 10 : Villosités intestinales vues à l'endoscopie.....	26
Figure 11 : Comparaison de coupes histologiques d'un duodénum normal et celui de la MC	28
Figure 12 : Algorithme pour le diagnostic de la MC proposé par l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie	31
Figure 13 : Physiopathogénie de la MC et cibles thérapeutiques	39
Figure 14 : Classification des troubles liés au gluten selon le mécanisme impliqué.....	42
Figure 15 : Classification de l'allergie au blé en fonction de la voie d'exposition et du mécanisme immunologique sous-jacent.....	47
Figure 16 : Image du "Gluten" préparé à partir de la farine de blé, montrant sa nature viscoélastique	49
Figure 17 : Production mondiale de gluten entre 1980 et 2008.....	50
Figure 18 : (a) Poudre de gluten de blé vital commercial (b) Entièrement réhydraté après mélange de l'eau	51
Figure 19 : Répartition approximative des composants du blé.....	52
Figure 20 : Schéma d'un procédé de séparation et de production de gluten et d'amidon	55
Figure 21 : Gluten préparé par procédé commercial.....	56
Figure 22 : Propriétés rhéologiques du gluten influencées par le sel pendant le traitement....	57

Figure 23 : Comparaison de la solubilité du gluten de blé vital, du gluten modifié chimiquement à différents pH.....	61
Figure 24 : Principe de la Méthode "ELISA" (A) Principe du Test ELISA « Sandwich » (B) Principe du Test ELISA « Compétitif »	73
Figure 25 : Procédure générale pour l'identification et la quantification des peptides du gluten par LC-MS/MS.....	76
Figure 26 : Image du Capteur "Nima" avec ses capsules	80
Figure 27 : Image du capteur NIMA en pratique.....	80
Figure 28 : Évolution du marché des aliments sans gluten entre 2016 et 2020.....	81
Figure 29 : Exemples de quelques produits existants sur le marché marocain labélisés "sans gluten"	88
Figure 30 : Recherche des excipients ayant comme excipient père "le blé" dans la base de données "Thériaque"	92
Figure 31 : Recherche des spécialités contenant comme excipient le gluten dans la base de données "Thériaque" (Consultée le 21 février 2023)	94
Figure 32 : Amidon de blé dans la liste des excipients identifiés par l'AFSSAPS (Version 1999 et 2003).....	98
Figure 33 : Amidon de blé dans la liste des excipients identifiés par l'AFSSAPS (Recommandations de 2008).....	99
Figure 34 : Recherche des spécialités contenant du "Seigle de Pollen Extrait Sec" dans la base de données "Thériaque" (Consultée le 21/02/2023)	108
Figure 35 : Recherche des spécialités contenant de "l'Orge Germée diastase" dans la base de données "Thériaque" (Consultée le 21/02/2023).....	109
Figure 36 : Processus proposé par le "GIG" permettant aux pharmaciens de vérifier l'absence de gluten dans les médicaments.....	112
Figure 37 : Exemple de complément alimentaire étiqueté "sans gluten"	121
Figure 38 : Exemple de dentifrice étiqueté "sans gluten"	130
Figure 39 : Exemple de Rouge à lèvres étiqueté "sans gluten"	130
Figure 40 : Exemple de Shampoing étiqueté "sans gluten"	130
Figure 41 : Caractéristiques des répondants au questionnaire	136

Figure 42 : Âge des malades	137
Figure 43 : Découverte de leur maladie.....	138
Figure 44 : Suivi du RSG.....	138
Figure 45 : Durée du RSG instauré.....	139
Figure 46 : Difficultés du RSG	140
Figure 47 : Efficacité du RSG.....	141
Figure 48 : Vérifications des produits consommés.....	142
Figure 49 : Avis sur l'éventuelle présence de gluten dans les médicaments.....	142
Figure 50 : Recherche de l'éventuelle présence de gluten dans les médicaments	143
Figure 51 : Suspicion de médicaments de contenir du gluten	144
Figure 52 : Conseils par les professionnels de la Santé	145
Figure 53 : Avis sur l'éventuel présence de gluten dans les compléments alimentaires.....	146
Figure 54 : Recherche de gluten dans les compléments alimentaires.....	146
Figure 55 : Achat de compléments alimentaires certifiés "sans gluten"	148
Figure 56 : Conseils sur les compléments alimentaires	148
Figure 57 : Avis sur les produits cosmétiques	149
Figure 58 : Achat de Produits Cosmétiques et d'Hygiène certifiés sans gluten.....	150
Figure 59 : Suspicion de Produit Parapharmaceutique de contenir du gluten	150
Figure 60 : Avis sur la certification Sans Gluten au sein des médicaments	152
Figure 61 : Avis sur la certification des produits parapharmaceutiques	152



SOMMAIRE

PARTIE 1 : Présentation de la Maladie Cœliaque (MC)	1
1. Introduction	2
1.1. Qu'est-ce que la Maladie Cœliaque ?	2
1.2. Qu'est-ce que le Gluten ?	2
1.2.1. Les Prolamines de céréales.....	2
1.2.2. Le cas du maïs	3
1.2.3. Controverse concernant l'avoine.....	4
1.2.4. Qu'est-ce qu'un Régime Sans Gluten (RSG) ?	4
2. Histoire de la Maladie Cœliaque	4
2.1. Impact de l'évolution de la consommation du gluten	4
2.2. Découverte de la Maladie.....	5
3. Épidémiologie.....	7
3.1. Prévalence	7
3.2. Âge	8
3.3. Sexe	8
3.4. Au Maroc	8
4. Physiopathologie	9
4.1. Mécanismes mis en jeu	9
4.1.1. Réponse immunitaire adaptative	9
4.1.2. Réponse immunitaire innée	11
4.2. Les Facteurs de développement de la MC	11
4.2.1. La Prédisposition génétique	11
4.2.2. Facteurs environnementaux.....	12
4.2.3. Autres facteurs de risque	16
5. Diagnostic de la MC	16
5.1. Manifestations cliniques.....	16
5.1.1. Chez l'adulte.....	17
5.1.2. Chez l'enfant	17
5.1.3. Formes cliniques de la MC.....	18

5.1.4. Dermatite herpétiforme	20
5.2. Examens Paracliniques.....	22
5.2.1. Sérologie.....	22
5.3. L’Endoscopie et l’Histopathologie	26
5.3.1. L’Endoscopie.....	26
5.3.2. L’Histopathologie.....	27
5.4. Autres moyens de diagnostic	29
5.5. Approche Diagnostic.....	29
5.5.1. Quels patients doivent être évalués ?	29
5.5.2. Algorithme pour le Diagnostic de la MC	30
5.6. Diagnostic différentiel.....	30
6. Complications de la maladie :	31
7. Prise en Charge de la Maladie	32
7.1. Régime sans gluten (RSG).....	32
7.2. Consommation sûre de gluten.....	33
7.3. Impact du RSG.....	33
7.4. Difficulté d’adhésion au RSG chez certaines personnes.....	34
7.5. Désordres nutritionnels dans la MC et le RSG	34
7.6. PEC des formes graves de la MC.....	35
7.7. Suivi de la MC chez l'adulte	36
7.8. Persistance des symptômes	38
7.9. Nouveautés thérapeutiques.....	38
8. Les Autres Pathologies associées au Gluten :	42
8.1. Ataxie au Gluten	42
8.1.1. Manifestations Cliniques.....	42
8.1.2. Diagnostic.....	43
8.1.3. PEC de la Maladie.....	43
8.1.4. Autres troubles neurologiques liés au gluten	43
8.2. Sensibilité au Gluten Non Cœliaque (SGNC).....	43
8.2.1. Prévalence	44

8.2.2. Symptômes de la SGNC.....	44
8.2.3. Diagnostic.....	45
8.2.4. Éventuelle implication des « FODMAP ».....	46
8.3. L'allergie au blé	47

PARTIE 2 : Le Gluten dans les Médicaments & les Produits Parapharmaceutiques ... 48

1. L'industrie du « Gluten »	49
1.1. Introduction.....	49
1.2. Production et commerce mondial.....	50
1.3. Composition et structure protéique du gluten	51
1.3.1. Composition en acides aminés (AA).....	52
1.3.2. Structure des protéines	53
1.4. Comment le Gluten est-il préparé ?	54
1.4.1. Procédé Martin	55
1.4.2. Procédé appelé « Batter Process ».....	55
1.4.3. Autres procédés	56
1.5. Caractéristiques du « Gluten »	56
1.5.1. Solubilité	57
1.5.2. Capacité de rétention d'eau.....	57
1.5.3. Viscoélasticité	58
1.5.4. Rétention de Gaz	58
1.5.5. Propriétés liantes et épaississantes	58
1.5.6. Panification.....	58
1.5.7. Saveur.....	59
1.6. Modification du gluten pour de nouvelles propriétés fonctionnelles.....	59
1.6.1. La Désamidation.....	59
1.6.2. L'Hydrolyse enzymatique	60
1.6.3. Autres modifications possibles.....	60
1.7. Utilisations et Applications du « Gluten »	61
1.7.1. Industrie Agro-Alimentaire	62
1.7.2. Industrie des aliments pour animaux et de compagnie aquaculture	64

1.7.3. Autres utilisations.....	65
1.8. Aliments courants connus pour contenir du gluten.....	66
2. Quantification du Gluten	70
2.1. Extraction du gluten	70
2.1.1. Extraction à l'alcool aqueux.....	70
2.1.2. Extraction à l'aide du Cocktail de Mendez	71
2.1.3. Étapes supplémentaires selon la matrice alimentaire	71
2.2. Méthodes immunologiques	71
2.2.1. Test ELISA.....	71
2.2.2. Bandelette pour l'analyse du gluten (Test Rapide).....	74
2.2.3. Immuno-capteurs.....	74
2.3. Méthodes basées sur la protéomique.....	75
2.3.1. MALDI-TOF	75
2.3.2. LC-MS/MS.....	76
2.4. Méthodes basées sur la génomique (PCR).....	77
2.5. Place actuelle de ces méthodes dans l'usage pratique	77
2.5.1. ELISA.....	77
2.5.2. PCR	77
2.5.3. Méthodes basées sur la Protéomique.....	78
2.6. Innovation dans la détection du gluten.....	78
2.6.1. NIMA : Un capteur électronique de gluten portable.....	78
3. Les Produits « Sans Gluten ».....	81
3.1. Émergence du marché « sans gluten »	81
3.2. Popularité auprès des consommateurs non malades	82
3.3. Les Idées Reçues sur le Gluten et le RSG.....	82
3.4. Aspects réglementaires de la certification « Sans Gluten »	83
3.4.1. Standards Internationaux	84
3.4.2. États-Unis	85
3.4.3. Union Européenne	85
3.4.4. Maroc.....	87

3.5. Problèmes de Contamination des Produits « Sans Gluten »	89
4. Le Gluten dans les Médicaments.....	90
4.1. Sources et quantités possibles de gluten dans les médicaments administrés par voie orale	90
4.1.1. Recherche sur la base Thériaque	91
4.1.2. Le gluten de blé comme excipient.....	93
4.1.1. Le gluten dans les ingrédients dérivés du blé.....	93
4.1.2. Le Gluten apporté par les dérivés des autres céréales	107
4.1.3. Le gluten comme contaminant fortuit	109
4.2. Revue des études menées sur la présence de gluten dans les médicaments.....	110
4.2.1. Identification de la Gliadine dans les produits pharmaceutiques	110
4.2.2. Analyse de certains médicaments suspectés de contenir du gluten.....	110
4.3. Discussion et recommandations	111
4.4. Problème de l'étiquetage « Sans Gluten » dans les Médicaments	113
4.4.1. Contexte règlementaire de l'étiquetage des médicaments.....	113
4.4.2. Rôle des Fabricants et des Consommateurs	115
5. Le Gluten dans les Produits Parapharmaceutiques.....	116
5.1. Les Compléments alimentaires	116
5.1.1. En France.....	116
5.1.2. Au Maroc.....	118
5.1.3. Le Gluten dans les Compléments Alimentaires	120
5.2. Les Produits Cosmétiques	123
5.2.1. Aux États-Unis	123
5.2.2. Au Maroc.....	123
5.2.3. Faut-il se méfier du « gluten » dans les produits cosmétiques ?	126
5.2.4. Revue des études menées sur le gluten et les cosmétiques	127
5.2.5. Étiquetage « sans gluten » dans les cosmétiques	129
5.2.6. Exemples de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle étiquetés « Sans Gluten » existant dans le marché marocain	130
5.3. Discussion et recommandations	131

PARTIE 3 : Enquête	133
1. Introduction aux objectifs de l'enquête	134
2. Matériels et Méthodes	134
2.1. Type d'étude	134
2.2. Durée de l'étude.....	134
2.3. Collecte de données.....	134
2.4. Critères d'inclusion	134
2.5. Critères d'exclusion	135
2.6. Considérations éthiques	135
2.7. Recueil, traitement et analyse des données	135
2.8. Points forts de l'étude	135
2.9. Limites de l'étude	135
3. Résultats	136
3.1. Description de la population	136
3.1.1. Caractéristiques	136
3.1.2. Âge des malades	137
3.1.4. Découverte de la Maladie	137
3.2. Régime Sans Gluten (RSG)	138
3.2.1. Suivi du RSG.....	138
3.2.2. Durée du RSG	139
3.2.3. Difficultés du RSG	139
3.2.4. Efficacité du RSG.....	140
3.3. Le Gluten dans les Médicaments et Produits Parapharmaceutiques.....	141
3.3.1. Vérifications des produits consommés.....	141
3.3.2. Gluten et Médicaments.....	142
3.4. Le Gluten dans les Produits Parapharmaceutiques	145
3.4.1. Compléments alimentaires	145
3.4.2. Produits cosmétiques	149
3.5. Certification Sans Gluten	151
4. Analyse et Discussion.....	153

4.1. Analyse de la population.....	153
4.1.1. Caractéristiques	153
4.1.2. Découverte de la Maladie.....	153
4.2. Discussion sur le Régime Sans Gluten (RSG).....	154
4.2.1. Suivi du RSG.....	154
4.2.2. Durée	155
4.2.3. Difficultés de suivre un RSG.....	155
4.2.4. Efficacité	157
4.3. Discussion sur le Gluten dans les Médicaments et les Produits Parapharmaceutiques	158
4.3.1. Vérifications de la composition des produits consommés	158
4.3.2. Gluten et Médicaments.....	159
4.3.3. Gluten et les Compléments Alimentaires.....	161
4.3.4. Gluten et les Produits Cosmétiques.....	162
4.4. Discussion sur le Rôle des Professionnels de la Santé.....	164
4.4.1. Rôle des Pharmaciens.....	164
4.4.2. Rôle des Médecins.....	165
CONCLUSION	167
RESUMES	169
ANNEXES	173
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	179



PARTIE 1 :

**Présentation de la
Maladie Cœliaque (MC)**

1. INTRODUCTION

1.1. Qu'est-ce que la Maladie Cœliaque ?

La Maladie Cœliaque (MC) est une maladie chronique et auto-immune, affectant, chez certaines personnes génétiquement prédisposées, l'intestin grêle. Elle est déclenchée par l'ingestion du « gluten », un constituant protéique de certaines céréales.¹

Parmi ses autres appellations : l'entéropathie au gluten, sprue cœliaque ou encore sprue non tropicale.²

C'est une maladie généralement associée à des lésions de l'intestin grêle qui se traduisent par une atrophie villositaire pouvant conduire à une malabsorption des nutriments³. Cependant, les manifestations cliniques restent larges, avec des symptômes à la fois intestinaux et extra-intestinaux.⁴

1.2. Qu'est-ce que le Gluten ?

Le gluten est le terme couramment utilisé pour désigner un mélange de protéines contenu principalement dans le blé, le seigle et l'orge et qui est nocif pour les patients atteints de la MC.¹ Ces protéines appartiennent à la classe des prolamines, des protéines de stockage des graines.⁵ Traditionnellement, le terme « gluten » ne s'appliquait qu'au blé, cependant la communauté de la MC a finalement adopté le terme « gluten » pour toutes les protéines actives dans cette maladie.⁶

1.2.1. Les Prolamines de céréales

Les prolamines du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine sont respectivement appelées gliadine, hordéine, sécaline et avénine. Celles qui possèdent des propriétés immunogènes sont principalement présentes dans le blé (gliadines), seigle (sécalines), l'orge (hordéines) ainsi que d'autres céréales étroitement apparentées.¹

Pour les prolamines du blé, nous distinguons 2 groupes de protéines du gluten fonctionnellement distincts⁵ : les Gliadines monomères et les Gluténines polymères (**Figures 1 et 2**).

1.2.2. Le cas du maïs

Concernant les prolamines du maïs (zéines), une céréale plus éloignée, elles semblent avoir évolué indépendamment et ne présentent aucun effet nocif chez les patients atteints de la MC.^{1,7}

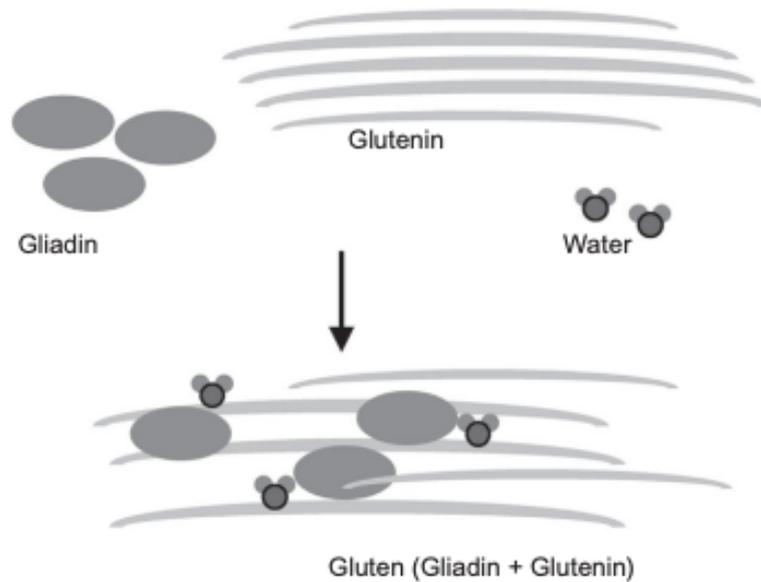


Figure 1 : Architecture de la composition du "gluten" de blé⁸

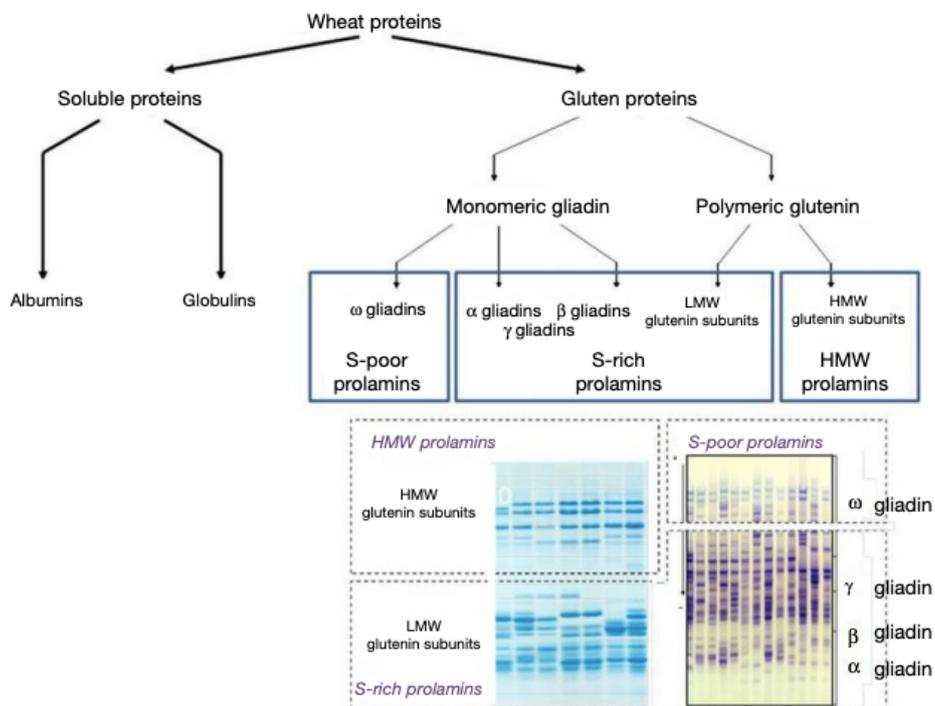


Figure 2 : Classification des protéines du grain de blé⁹

1.2.3. Controverse concernant l'avoine

Les prolamines de l'avoine (avénines) ont longtemps été associées aux mêmes propriétés immunogènes et à la même implication dans la MC que ceux des autres céréales connues nocives en cas de MC⁶. Cependant, l'implication de l'avoine reste discutable ; cette céréale serait tolérée par une grande partie des intolérants au gluten mais elle n'est pas confirmée pour tous. Il faut aussi tenir compte des risques de contamination par d'autres céréales contenant du gluten pouvant survenir à chaque étape de la chaîne de production. Si l'avoine est contaminée par du blé, de l'orge ou du seigle, elle devient impropre à la consommation dans la MC. Ceci est aussi l'une des causes de la mise à l'écart de l'avoine lors du RSG. La consommation d'avoine peut être autorisée pour certains sous un suivi médical attentif à condition que celle-ci ne soit pas contaminée.¹⁰

1.2.4. Qu'est-ce qu'un Régime Sans Gluten (RSG) ?

Un RSG va donc impliquer généralement un régime sans blé, seigle, orge, triticale, kamut et épeautre¹. La teneur en gluten dans les aliments est réglementée par le codex alimentarius qui stipule que les aliments sans gluten sont des aliments ou des ingrédients naturellement exempts de gluten, dans lesquels la teneur en gluten mesurée est inférieure à 20 mg/kg au total, *et/ou* des aliments constitués d'un ou de plusieurs ingrédients issus du blé, de seigle, d'orge, d'avoine ou de leurs variétés croisées qui ont été traités spécialement pour réduire leur teneur en gluten à 20mg/kg au total.¹¹

2. HISTOIRE DE LA MALADIE CŒLIAQUE

2.1. Impact de l'évolution de la consommation du gluten

Jusqu'à l'ère néolithique, l'homme n'a pas été exposé au gluten pendant des centaines de milliers d'années. La culture des céréales n'a débuté qu'il y'a 10 000 ans seulement au Moyen-Orient, notamment dans les régions du Tigre, de l'Euphrate et du Haut-Nil, et s'est progressivement répandue en Europe, avec le blé et l'orge comme cultures principales. Le pain de blé et de seigle est devenu alors un aliment de base pour les populations occidentales ; par conséquent, la consommation de gluten a énormément augmenté, mais il semble aussi que de nombreuses

personnes ne se soient pas adaptées à ce "nouvel" aliment et n'aient pas développé une tolérance immunologique.¹²

Par conséquent, la MC peut être considérée comme le résultat de ces changements environnementaux liés à la civilisation humaine et au développement agricole¹³. Ainsi, la forte prévalence actuelle de la MC est corrélée à l'augmentation de la consommation du gluten faisant suite à la diffusion démographique de la population ainsi qu'à la sélection positive causée par les effets néfastes de la consommation de blé sur la santé.¹⁴

2.2. Découverte de la Maladie

L'histoire de cette maladie commence vers la fin du 1er siècle après J.C quand, Aratée de Cappadoce, un médecin grec ayant exercé à Rome et à Alexandrie, évoque les manifestations les plus typiques de la maladie ainsi que son origine intestinale et lui donne alors le nom de « maladie cœliaque » du grec « koeliakos » qui signifie simplement abdomen. Il écrivait : "Si la diarrhée ne procède pas d'une cause légère et ne dure qu'un ou deux jours, et si, en outre, le système général est débilité par l'atrophie du corps, la sprue cœliaque de nature chronique se forme." ¹²

Il faudra attendre jusqu'à 1888 pour qu'un médecin anglais, Samuel Gee, présente la première description précise du syndrome clinique de la MC mais la cause de l'entéropathie restait tout de même inexplicée⁴. Ce n'est alors que dans les années 1950 qu'un pédiatre hollandais, Willem-Karel Dicke (**Figure 3**), va reconnaître une association entre la consommation de pain ou céréales et les symptômes de la maladie¹³. Cette observation a été faite lors des restrictions alimentaires de la Seconde Guerre Mondiale, lorsque les symptômes de certains patients se sont améliorés quand des aliments traditionnels non céréaliers ont remplacé le pain. Dicke et Van de Kamer ont alors commencé des expériences contrôlées dans lesquelles les enfants atteints de cette entéropathie ont été placés sous un régime alimentaire prédéterminé. Ils ont ensuite mesuré les selles et les graisses fécales comme mesure de la malabsorption. Ceci a conduit à constater que le blé, le seigle, l'orge (et l'avoine à moindre mesure) provoquaient un syndrome de malabsorption, qui était inversé lorsque ces produits céréaliers étaient exclus.¹⁵



*Figure 3 : Willem Karel Dicke (1905-1962)*¹²

En 1954, John W Paulley décrit la lésion cœliaque chez des patients atteints de la MC qui ont subi une chirurgie. Ses premières descriptions étaient l'atrophie villositaire, l'infiltration villositaire et sous-muqueuse ainsi que les modifications des ganglions lymphatiques mésentériques. En 1957, grâce au développement de la capsule de Crosby, Margot Shiner examine des biopsies duodénales de patients atteint de MC, ce qui a permis de démontrer l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes. Confirmant ainsi les observations précédentes, elle explique les symptômes cliniques de malnutrition et fournit le premier test diagnostique de la maladie, qui reste à ce jour l'un des outils pour affirmer le diagnostic et aider au suivi des patients. Au début des années 1960, les études familiales suggèrent la contribution de facteurs génétiques de prédisposition. Puis en 1971, Ann Ferguson a complété la description histologique de la MC mettant au profit l'augmentation massive des lymphocytes intraépithéliaux.¹³

Au cours des années 1970, la détection d'Ac sériques dirigés contre le gluten et un Auto-Ag identifié par la suite avec une enzyme (transglutaminase tissulaire) a fourni un nouvel outil de diagnostic. Le développement de ces tests sérologiques et leur utilisation dans les études de

dépistage épidémiologique dans les années 1990 ont révélé la prévalence inattendue de la MC et ont transformé cette pathologie, longtemps considérée comme une maladie rare chez l'enfant, en une maladie pouvant apparaître à tout âge¹³. En 1991, Richard Logan publie son idée de l'iceberg cœliaque aujourd'hui adopté par tous les scientifiques.¹⁶

3. ÉPIDÉMIOLOGIE

Au cours des dernières décennies, le nombre de cas diagnostiqué par la MC a considérablement augmenté, grâce en partie à l'amélioration des outils de diagnostic, mais aussi à une meilleure sensibilisation de la maladie¹⁷. Cependant, cette augmentation ne peut être uniquement rattachée à un meilleur taux de détection où il a été également montré que l'auto-immunité de la MC a doublé entre 1974 (1/ 501) et 1989 (1/219) dans une population américaine suivie depuis 1974. En effet, au cours des 30 dernières années, la prévalence de la MC chez les adultes aux États-Unis semble avoir été multipliée par cinq, doublant environ tous les 15 ans.¹⁸

Par ailleurs, malgré l'évolution en matière de diagnostic et de sensibilisation de la maladie, un grand nombre de malades de nos jours n'est pas diagnostiqué.¹⁹

3.1. Prévalence

La MC est l'une des maladies auto-immunes les plus courantes, avec une prévalence rapportée entre 0,5 à 1 % de la population générale¹⁷ à l'exception des régions présentant une faible fréquence de gènes prédisposant à la MC et une faible consommation de gluten comme par exemple : le Japon.^{20,21}

Selon les résultats d'une récente revue systématique et une méta-analyse publiés sur le journal « *Clinical Gastroenterology and Hepatology* » en 2018²² :

- La prévalence mondiale actuelle de la MC est de 1,4 % d'après les tests sanguins (séroprévalence) et de 0,7 % d'après les résultats des biopsies.
- La prévalence de la MC dans cette étude était variable selon le sexe, l'âge mais aussi la région. Elle était de 0,4 % en Amérique du Sud, 0,5 % en Afrique et en Amérique du Nord, 0,6 % en Asie et 0,8 % en Europe et en Océanie.

La prévalence était aussi plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et significativement plus importante chez les enfants que chez les adultes²².

3.2. Âge

La plupart des patients développe la maladie avant l'âge de 10 ans comme l'ont montré des études de cohorte prospectives récentes^{23,24}. Dans le passé, il était considéré que cette maladie touchait principalement les enfants et les adultes jeunes, mais nous savons désormais qu'elle peut survenir à tous âges. Son apparition à un âge avancé fait souvent suite à une perte de tolérance au gluten à l'âge adulte²⁵ ou à l'absence de diagnostic bien que les symptômes remontent à l'enfance²⁶. D'ailleurs, la MC est de plus en plus souvent diagnostiquée à l'âge adulte. Avant 1980, l'âge moyen des patients diagnostiqués était de 30 ans. Aujourd'hui, il se situe entre 40 et 45 ans.^{27,28}

3.3. Sexe

L'incidence de la MC est connue pour être plus élevée chez les femmes que chez les hommes²⁹. Elle est diagnostiquée plus fréquemment chez les femmes, avec un rapport femme-homme allant de 2 :1 à 3 :1¹⁷. Cette différence pouvait être expliquée par le sous-diagnostic de la maladie auprès des hommes par rapport aux femmes³⁰. Cependant, une revue systématique et une méta-analyse publiées sur le journal « *Clinical Gastroenterology and Hepatology* » en 2019 ont montré également une séropositivité plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes qui avaient participé à des études de dépistage.³¹

3.4. Au Maroc

Au niveau national, l'Association Marocaine de l'Intolérance et des Allergies au Gluten (AMIAG) recense près de 350 000 Marocains atteints de MC, soit environ 1% de la population Marocaine.³²

Dans ce même sens, une étude marocaine³³ s'était intéressée à analyser les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives de 145 patients atteints de MC suivis au service des maladies de l'appareil digestif du CHU Ibn Sina de Rabat au Maroc, de janvier 1999 à novembre 2010. Les résultats étaient les suivants :

- **Âge des patients** : l'âge moyen était de 32 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 61 ans au moment de leur consultation. L'âge des femmes oscillait entre 16 et 61 ans avec une moyenne de 31,8 ans. L'âge des hommes oscillait entre 16 et 56 ans avec une moyenne de 33 ans³³.
- **Sexe** : il y'avait une nette prédominance féminine chez les patients avec un ratio F/H de 4,6³³.
- **Origine Géographique** : la majorité des patients était originaire des régions de Rabat-Salé-Zemmour-Zaër et du Gharb-Chrarda-Béni-Hssen. Ceci est dû à la proximité du centre hospitalier Ibn-Sina de Rabat³³.

4. PHYSIOPATHOLOGIE

Dans des circonstances physiologiques, l'épithélium intestinal est presque imperméable aux macromolécules dont notamment les peptides de gluten.

Dans le cas de la MC, ces peptides de gluten arrivent à être transportés à travers l'épithélium intestinal par divers mécanismes (par voie paracellulaire, en raison de l'altération de l'intégrité de la muqueuse due à la libération accrue de zonuline, ou par transcytose ou rétro-transcytose des IgA sécrétoires)³⁴.

4.1. Mécanismes mis en jeu

4.1.1. Réponse immunitaire adaptative

Le principal mécanisme de la maladie est basé sur une réponse immunitaire adaptative aux peptides dérivés du gluten³⁴, qui aura lieu dans la muqueuse intestinale (**Figure 4**) :

La Transglutaminase 2 (TG), une enzyme humaine de la muqueuse, modifie les peptides du gluten pour répondre aux exigences de liaison à haute affinité avec les molécules HLA-DQ2 et -DQ8³⁴. (*L'aptitude des HLA à conférer une susceptibilité individuelle à la MC est liée à leur capacité particulière à lier des peptides chargés négativement tels que les peptides de gliadine qui résultent de la désamidation du gluten par l'antitransglutaminase*¹⁸)

L'Antigène HLA entraîne ensuite l'activation des lymphocytes T, dont les produits de sécrétion jouent un rôle clé dans l'apparition des lésions muqueuses par le mécanisme suivant : les peptides sont présentés par les récepteurs HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) intestinales aux cellules CD4 β T portant un TCR. Ces cellules CD4 β T activées réagissant au gluten produisent des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, induisant ainsi une réponse de type cellule T-helper-(Th)1 dominée par l'interféron-g. Les cytokines Th1 favorisent alors les effets inflammatoires qui sont responsables du remodelage des tissus et contribuent au développement de l'atrophie villositaire et de l'hyperplasie de la crypte, qui sont caractéristiques de la MC³⁴.

En outre, la production de cytokines Th2, les cellules CD4 β T activées favorisent l'expansion clonale des cellules B, qui se différencient en plasmocytes et produisent des anticorps anti-gliadine et anti-TG³⁴.

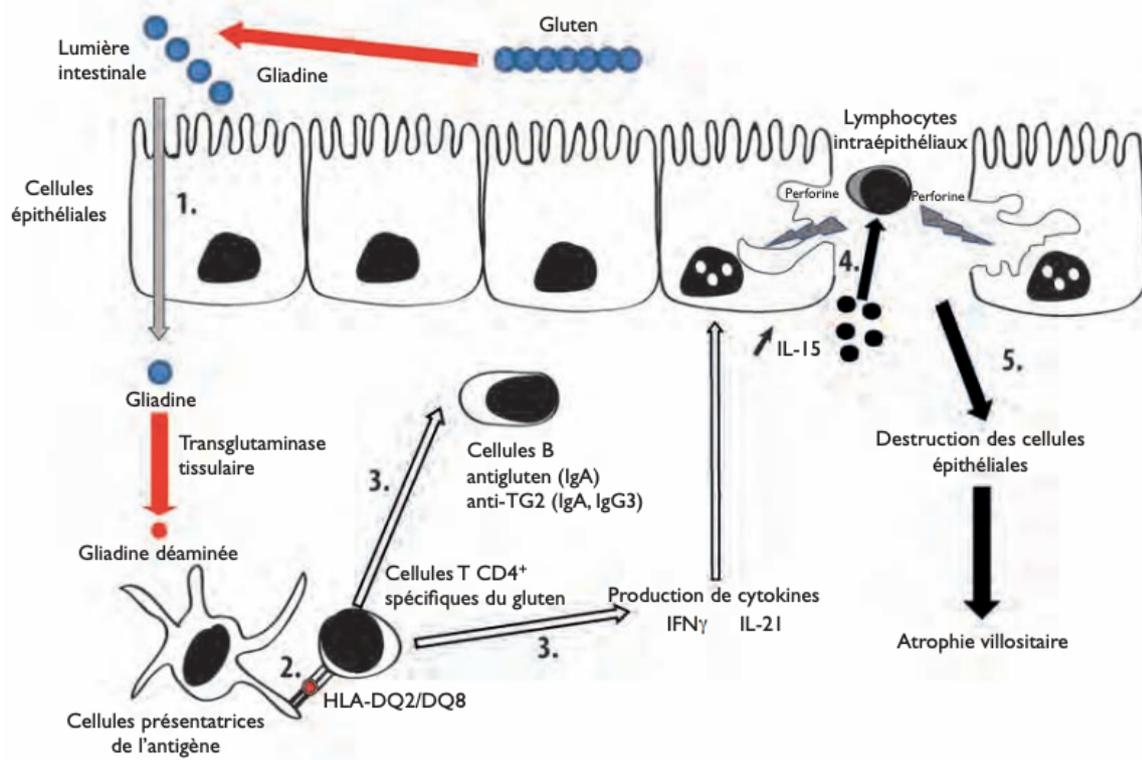


Figure 4 : Schéma représentant la pathogénèse de la MC³⁵

4.1.2. Réponse immunitaire innée

Le gluten peut également déclencher une réponse immunitaire innée³⁴, qui joue un rôle primordial dans le développement de l'atrophie villositaire. En effet, lors de la stimulation par des peptides spécifiques de l'a-gliadine, les cellules épithéliales, les macrophages et les cellules dendritiques sécrètent de l'IL-15, qui peut à son tour stimuler les lymphocytes cytotoxiques, induisant ainsi une apoptose et une perméabilité épithéliale accrue.

4.2. Les Facteurs de développement de la MC

La MC est une maladie multifactorielle qui résulte d'une interaction complexe entre divers facteurs essentiellement génétiques et environnementaux :

4.2.1. La Prédisposition génétique

Les déterminants génétiques qui confèrent la susceptibilité à la maladie ne sont pas encore totalement compris mais le facteur génétique le plus important identifié à l'heure actuelle est le locus de l'antigène leucocytaire humain (HLA).

4.2.1.1. Gènes HLA

Les gènes HLA de classe II appelés : HLA-DQ2 et HLA-DQ8 sont les principaux facteurs de risques génétiques prédisposant à la MC où plus de 90 % des patients atteints de la maladie expriment l'haplotype HLA-DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201). L'haplotype DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302) est exprimé chez 5 % d'entre eux, et 5 % sont porteurs d'au moins un des deux allèles DQ2 (généralement le DQB1*0201). Mais bien que le rôle de ces gènes et l'association à des génotypes particuliers aient été bien établis expliquant leur rôle dans la pathogenèse de la maladie : il faut donc retenir à cet effet que la fréquence des génotypes HLA à risque cœliaque dans la population générale est de 30 %, alors que seuls 1 à 3 % développent la MC, ce qui démontrent qu'ils ne sont pas suffisants à eux seuls pour le déclenchement de la maladie et que d'autres facteurs peuvent être impliqués.^{18,36}

4.2.1.2. Composante Hériditaire

La MC peut être, dans certains cas, héréditaire : les chances qu'un parent de 1^{er} degré soit touché par la maladie sont estimées à 7.5 % et de 2.3% chez un parent de 2nd degré.³⁷

4.2.2. Facteurs environnementaux

Le Gluten est le principal facteur environnemental nécessaire au déclenchement de la maladie, mais d'autres facteurs sont impliqués dans un modèle de maladie multifactorielle complexe :

4.2.2.1. Âge d'introduction du Gluten

L'introduction du gluten à l'âge de 6 mois est une pratique de longue date, mais bien qu'il s'agisse d'une règle profondément ancrée dans de nombreux pays développés, le moment optimal d'introduction du gluten dans le régime alimentaire d'un enfant n'avait jamais été rigoureusement testé. Dans la pratique clinique, de nombreux pédiatres pensaient que l'introduction du gluten dans l'alimentation des enfants présentant un risque familial de MC devait être retardée pour permettre la maturation de la barrière intestinale et de la réponse immunitaire¹⁸.

Cependant, des enquêtes menées à la suite d'une augmentation importante de cas de MC survenue en Suède dans les années 1980 et 1990 ont montré que l'introduction d'une petite quantité de gluten pendant l'allaitement, entre 4 et 6 mois, réduisait le risque de la maladie. Ces données ont servi de base à l'hypothèse de la "fenêtre de tolérance", selon laquelle il existerait une fenêtre de temps, entre 4 et 7 mois, pendant laquelle l'introduction de gluten pourrait faciliter l'induction de la tolérance. Ce concept a gagné en popularité en 2005 avec les résultats d'une étude américaine rapportant que les enfants présentant un risque génétique de DT1 exposés au gluten entre 4 et 6 mois avaient un risque réduit de MC.¹⁸

Une enquête épidémiologique réalisée en 2013 sur une large population norvégienne (324 cas de MC et une cohorte de 81 843 témoins sains), a remis en cause toutes les observations précédentes. Les résultats de l'étude norvégienne ont démontré que : l'introduction du gluten pendant l'allaitement n'était pas protectrice ; seule l'introduction retardée du gluten (>6 mois),

mais pas l'introduction précoce (<4 mois), était associée à un risque accru de MC. Par contre, la principale limite de l'étude norvégienne était que l'analyse n'a porté que sur des enfants ayant reçu un diagnostic clinique de la MC ; par conséquent, ce résultat ne peut pas nécessairement être appliqué à l'ensemble de la population cœliaque (laquelle est au moins trois fois plus importante).¹⁸

Dans ce sens, 2 essais contrôlés randomisés (**Essai CELIPREV** et **Prevent-CD**) ont été réalisés pour clarifier enfin la relation entre l'âge auquel le gluten est introduit dans le régime alimentaire de l'enfant et le risque de MC ¹⁸ :

4.2.2.2. L'essai CELIPREV (Risk of Celiac Disease and Age at Gluten Introduction)

Il s'agit d'un essai d'intervention multicentrique et prospectif *comparant* l'introduction précoce (6 mois) et tardive (12 mois) du gluten chez des nourrissons présentant un risque familial de MC, suivis de la naissance à l'âge de 10 ans. L'objectif principal était de comparer la prévalence de la MC en fonction du moment de l'introduction du gluten à l'âge de 5 ans. L'étude CELIPREV a donc montré que le report de l'introduction du gluten à l'âge de 12 mois n'a aucun effet sur le risque de développer la maladie à long terme : il ne réduit ni n'augmente le risque de maladie.

4.2.2.3. L'essai PREVENT-CD (Prevent Celiac Disease)

Il s'agit d'une étude d'intervention diététique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à comparer l'introduction de petites quantités de gluten (100 mg/jour) de 16 à 24 semaines d'âge avec un placebo, suivie d'une consommation standard de gluten après l'intervention chez des nourrissons présentant un risque familial de MC, suivis de la naissance à au moins 3 ans. Les résultats de cet essai ont démontré que l'introduction de petites quantités de gluten pendant la fenêtre de tolérance ne réduit pas le risque de la maladie. L'incidence cumulée de la MC chez les patients âgés de 3 ans était en effet similaire dans le groupe gluten et dans le groupe placebo.

4.2.2.4. L'Allaitement

Un rôle protecteur de l'allaitement maternel contre la MC a longtemps été perçu, principalement sur la base de quelques études mais une enquête épidémiologique norvégienne avait, au contraire, montré que l'allaitement maternel n'exerçait aucun effet protecteur contre le développement de la MC.¹⁸

L'étude CELIPREV a apporté une clarification sur cet aspect important de la nutrition infantile. Il n'y avait pas de différence significative dans le pourcentage d'enfants ayant développé une MC parmi les enfants allaités, ceux qui ne l'ont jamais été et parmi ceux qui ont été allaités pendant plus ou moins 6 mois ; enfin, il n'y avait pas de différence significative dans le pourcentage d'enfants ayant développé la MC parmi les enfants exposés au gluten pendant l'allaitement et ceux exposés sans allaitement. Dans l'étude PREVENT-CD de mêmes résultats ont été rapportés. Par conséquent, bien qu'il existe de nombreuses bonnes raisons de recommander l'allaitement prolongé des nouveau-nés mais les études prospectives n'ont pas observé d'effet protecteur contre la MC.¹⁸

4.2.2.5. Quantité et Type de Gluten introduit

L'étude PREVENT-CD a montré que l'introduction de gluten à une dose de 200 mg/jour à l'âge de 4 à 6 mois, comparée à l'éviction du gluten, n'a pas d'effet sur le risque de MC à l'âge de 3 ans. L'essai interventionnel prospectif ne contient aucune donnée sur les autres quantités de gluten introduites au moment du sevrage, ni sur le type de gluten introduit et le développement ultérieur de la MC. Par conséquent, dans l'état actuel de la littérature, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.¹⁸

4.2.2.6. Infections intestinales

Les infections intestinales (telles que le Rotavirus chez les nourrissons ou encore le Campylobacter chez les adultes) sont associées à un risque accru de MC. Ces derniers pourraient modifier la perméabilité de l'intestin, entraînant le passage des peptides immunogènes du gluten à travers la barrière épithéliale. L'autre possibilité implique que des similitudes de séquence existent entre les protéines produites lors des infections à rotavirus et

les protéines du gluten. Les infections particulièrement virales, peuvent également modifier l'expression des gènes de la muqueuse, notamment celle des récepteurs de reconnaissance des formes, qui sont considérés comme ayant une position clé pour déterminer les interactions hôte-environnement. D'un autre côté, les taux d'infections intestinales n'ont pas augmenté de façon marquée au cours des dernières décennies et ne sont donc pas susceptibles d'être à l'origine de l'augmentation des patients atteint de MC. En revanche, le manque d'exposition à certains microbes est la marque des temps modernes.¹⁸

L'essai CELIPREV, bien qu'il n'ait pas été conçu pour aborder ce résultat, a évalué le rôle de toutes les variables nutritionnelles et génétiques étudiées (allaitement, quantité de gluten, âge au moment de l'introduction du gluten, génotype, sexe, parent du premier degré atteint de la MC et infections intestinales) dans l'influence du risque de MC par une approche d'exploration de données avec induction d'arbre de décision. Il est intéressant de noter *qu'aucune des variables étudiées*, y compris les infections intestinales, n'a eu d'effet significatif sur la prédiction du développement de la MC, à l'exception du génotype HLA.¹⁸

De même, l'essai PREVENT-CD a évalué l'incidence cumulative de la MC en fonction de la présence d'une infection gastro-intestinale au cours des 18 premiers mois de la vie, et n'a montré aucun effet sur le risque de MC. De plus, les auteurs n'ont constaté aucune différence dans l'incidence cumulative de la MC en comparant les enfants vaccinés contre le rotavirus et ceux qui ne l'ont pas été.¹⁸

4.2.2.7. Microbiote intestinale

Des preuves de plus en plus nombreuses montrent que le microbiote intestinal joue un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires intestinales et dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Plusieurs études d'observation menées chez les enfants et les adultes ont observé une dysbiose intestinale chez les patients atteints de la MC, qu'ils soient traités ou non par un RSG, par rapport aux témoins sains. La dysbiose intestinale pourrait donc aussi contribuer à l'étiopathogénie de la MC, soit en exerçant elle-même des activités protéolytiques qui influencent la production de peptides toxiques et immunogènes à partir du gluten, soit en

médiant les interactions hôte-microbe, ce qui pourrait influencer la barrière intestinale et la fonction immunitaire (par exemple, via la régulation du réseau de cytokines des facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires). Néanmoins, nous ignorons toujours si les modifications du microbiote sont une cause ou une conséquence secondaire du développement de la MC. Des études cliniques seront donc nécessaires pour donner une valeur translationnelle aux études fondamentales.¹⁸

4.2.3. Autres facteurs de risque

Il existe également d'autres facteurs de risque. Il a été observé que la MC avait tendance à être plus fréquente chez les personnes qui sont atteintes de certaines maladies ³⁸ :

- Diabète de type 1
- Syndrome de Down ou syndrome de Turner
- Maladie thyroïdienne auto-immune
- Colite microscopique (colite lymphocytaire ou collagène)
- La maladie d'Addison

5. DIAGNOSTIC DE LA MC

Le diagnostic de la MC est généralement posé grâce à une combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques.

5.1. Manifestations cliniques

L'aspect clinique de la MC est très variable et peut aller d'un état asymptomatique à des symptômes complets¹². Elle peut aussi présenter un certain nombre de caractéristiques extra-intestinales, notamment des manifestations endocrinologiques, cutanées et neurologiques. Les signes et les symptômes de la MC peuvent aussi varier considérablement selon l'âge et différer chez les enfants par rapport aux adultes ³⁸ :

5.1.1. Chez l'adulte

Les signes et symptômes digestifs comprennent :

- Diarrhée
- Fatigue
- Perte de poids
- Ballonnements et gaz
- Douleur abdominale
- Nausée et vomissements
- Constipation.

Cependant, plus de la moitié des adultes atteints de la MC présente des signes et des symptômes non liés au système digestif, notamment :

- Anémie, généralement due à une carence en fer
- Perte de densité osseuse (ostéoporose) ou ramollissement des os (ostéomalacie)
- Éruption cutanée avec démangeaisons et cloques (dermatite herpétiforme)
- Ulcères de la bouche
- Maux de tête et fatigue
- Lésions du système nerveux, y compris engourdissements et picotements dans les pieds et les mains, problèmes possibles d'équilibre et troubles cognitifs
- Douleur articulaire
- Fonctionnement réduit de la rate (hyposplénisme).

5.1.2. Chez l'enfant

Les enfants atteints de la MC sont plus susceptibles que les adultes d'avoir des problèmes digestifs, notamment :

- Nausée et vomissements
- Diarrhée chronique
- Ventre gonflé (**Figure 5**)
- Constipation
- Gaz /Selles pâles et nauséabondes.

L'incapacité d'absorber les nutriments peut aussi entraîner :

- Retard de croissance pour les nourrissons
- Dommages à l'émail des dents
- Perte de poids
- Anémie
- Irritabilité
- Petite taille - Puberté retardée
- Symptômes neurologiques, y compris trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH), troubles d'apprentissage, maux de tête, manque de coordination musculaire et convulsions.

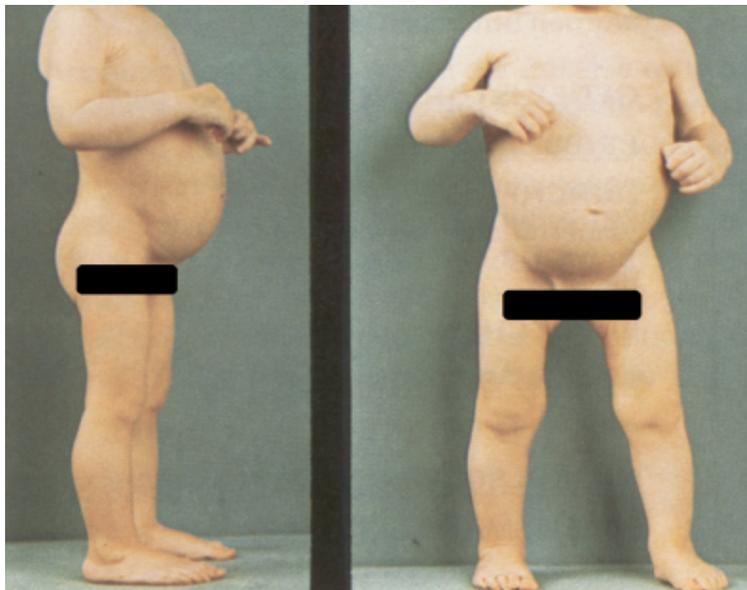


Figure 5 : Enfant présentant une distension abdominale typique de la MC¹²

5.1.3. Formes cliniques de la MC

Plusieurs formes de MC sont définies, nous y distinguons :

5.1.3.1. La MC classique

Elle fait référence à la **présence de symptômes de malabsorption** tels que la *diarrhée*, le *retard de croissance* et la *perte de poids* et peut survenir chez les **adultes** et les **enfants**³⁹.

5.1.3.2. La MC non classique ou atypique

La MC non classique est plus fréquente que la MC classique, elle fait référence à la MC sans symptômes gastro-intestinaux *importants* ni malabsorption. Cependant, les personnes atteintes de la MC atypique peuvent également présenter des symptômes gastro-intestinaux.

Cette forme se présente généralement à la fin de l'enfance ou à l'âge adulte et environ 70 % des personnes sont diagnostiquées sur la base de manifestations extra-intestinales associées à la MC. Ce groupe comprend les formes monosymptomatiques et subcliniques³⁹.

L'anémie ferriprive est une présentation courante de la MC non classique et peut être la seule découverte. La dermatite herpétiforme, une éruption intensément prurigineuse que nous trouvons le plus souvent sur les surfaces d'extension des extrémités, est une manifestation non gastro-intestinale courante³⁹.

D'autres présentations extra-intestinales comprennent : l'ostéoporose/ostéopénie, l'hypoplasie de l'émail dentaire, l'infertilité et/ou la perte fœtale récurrente, les carences en vitamines, les tests de la fonction hépatique anormaux (généralement des transaminases élevées), la fatigue, les syndromes psychiatriques et diverses affections neurologiques, notamment la neuropathie périphérique, l'ataxie, les convulsions, migraines, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention et mauvais résultats scolaires³⁹.

5.1.3.3. MC potentielle ou latente

La MC latente est définie comme une biopsie normale de l'intestin grêle chez un individu présentant une sérologie positive pour la MC. Un sous-ensemble de ces individus développe par la suite une atrophie villositaire s'il continue à ingérer du gluten ; d'autres peuvent rester dans cet état où les tests sérologiques cœliaques peuvent devenir négatifs. Seules les personnes présentant des symptômes graves seraient invitées à commencer un RSG³⁹.

L'iceberg de la MC représente toutes les personnes qui sont génétiquement susceptibles d'être atteintes de la MC ayant un résultat positif au test des anticorps associés à la MC. La majorité de ces personnes a une MC latente. La "pointe de l'iceberg" représente la minorité qui présente des manifestations cliniques de la MC³⁹. (**Figure 6**)

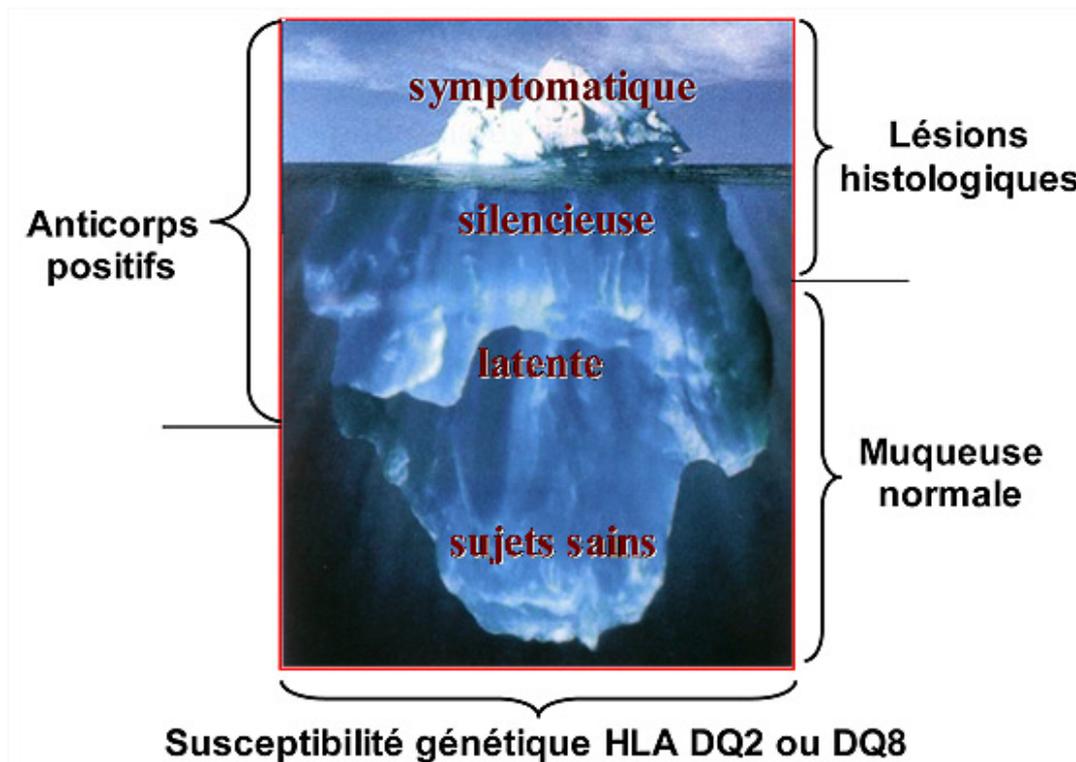


Figure 6 : Représentation du modèle "Iceberg" de la Maladie Cœliaque⁴⁰

5.1.4. Dermatite herpétiforme

L'intolérance au gluten peut être associée à une dermatite herpétiforme qui est une maladie de la peau qui démange et provoque des cloques. L'éruption cutanée se produit généralement sur les fesses, les coudes, les genoux, le torse et le cuir chevelu. (**Figure 7 et 8**). Cette affection est souvent associée à des modifications de la muqueuse de l'intestin grêle identiques à celles de la MC, mais l'affection cutanée peut ne pas provoquer de symptômes digestifs.^{41,42}



*Figure 7 : Quelques images de lésions qui évoquent une dermatite herpétiforme*⁴³



*Figure 8 : Lésions érythémateuses, papuleuses et vésiculeuses chez un patient atteint de dermatite herpétiforme*¹²

5.2. Examens Paracliniques

5.2.1. Sérologie

La MC se caractérise par une réponse anticorps spécifique à la maladie en cas d'exposition au gluten¹² :

- Ces anticorps appartiennent aux *classes* d'IgA et IgG et sont produits par la voie anti-inflammatoire T-helper (Th) 2 dans la lamina propria de la muqueuse intestinale.
- Leur production commence tôt au cours de l'évolution de la MC et peut précéder l'apparition des symptômes cliniques et de l'atrophie villositaire.
- Les anticorps spécifiques de la MC peuvent servir de marqueurs de la maladie active et indiquer une MC à partir d'échantillons de sérum ou de plasma et sont actuellement l'outil de diagnostic non invasif le plus important pour reconnaître la MC.

Dans ce sens, de nombreux tests sérologiques ont été mis au point afin de dépister la MC, nous distinguons ⁴⁴ :

+ **Anticorps IgA-anti-gliadine (AGA)**

+ **Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (TG2) et anti-endomysium (EMA)**

+ **Anticorps anti-peptide de gliadine désamidé (DGP) (IgA/Ig).**

Il est à noter qu'un déficit en IgA affecte 2 à 3 % des patients atteints de la MC. Les taux d'IgA totaux doivent alors être mesurés en même temps que les tests sérologiques pour déterminer si les taux d'IgA sont suffisants. L'intégration d'un test à base d'IgG dans le panel sérologique serait la prochaine étape en cas de déficit en IgA documenté. Il existe aussi un Kit multiplex permettant de mesurer simultanément les taux d'Anticorps Anti-TG2 et Anti-DGP. Le Kit à base d'IgA comprend une nouvelle "bille de vérification des IgA" permettant de vérifier la déficience en IgA afin de s'assurer que ces patients sont identifiés et testés à l'aide du kit à base d'IgG. Ces kits ont été utilisés chez un nombre limité de personnes atteintes de la MC prouvée par biopsie. Les résultats montrent une sensibilité et une spécificité élevées pour la détection du déficit en IgA sans dépistage préalable par un test IgA distinct.⁴⁴

5.2.1.1. Interprétation des résultats sérologiques

Aucun test pour la MC n'a une sensibilité ou une spécificité parfaite (**Tableau 1**). Les tests individuels peuvent donc être combinés dans des panels disponibles dans le commerce. Cette stratégie peut augmenter la sensibilité si tout test positif est considéré comme un résultat positif global.⁴⁴

Il existe de nombreuses preuves que le test IgA-TG2 et le test IgA-EMA sont associés à une sensibilité et une spécificité élevée (>95 %). Le tableau ci-dessous (**Tableau 1**) montre la sensibilité et la spécificité des différents tests. Quant aux anticorps dirigés contre la gliadine ou ses produits désamorçés ainsi que l'auto-antigène TG2 dépendent de l'ingestion de gluten. La réduction ou l'élimination totale du gluten alimentaire entraîne une diminution des niveaux d'anticorps dirigés contre la gliadine ou le TG2.⁴⁴

Un titre d'anticorps faiblement positif peut devenir négatif en quelques semaines d'adhésion stricte à un RSG⁴⁴ :

- **Après 6 à 12 mois d'adhésion à un RSG, 80 % des sujets seront négatifs par sérologie.**
- **Après 5 ans, plus de 90 % des personnes adhérant au RSG auront une sérologie négative.**

Antigène	Type d'Ac	Sensibilité % (Plage)	Spécificité % (Plage)
Gliadine	IgA	85 (57 - 100)	90 (47 - 94)
	IgG	80 (42 - 100)	80 (50 - 94)
Endomysium	IgA	95 (86 - 100)	99 (97 - 100)
	IgG	80 (70 - 90)	97 (95 - 100)
Transglutaminase tissulaire	IgA	98 (78 - 100)	98 (90 - 100)
	IgG	70 (45 - 95)	95 (94 - 100)
Peptide de Gliadine désamidé	IgA	88 (74 - 100)	90 (80 - 95)
	IgG	80 (70 - 95)	98 (95 - 100)

Tableau 1 : Comparaison de la sensibilité et spécificité des différents tests sérologiques⁴⁴

5.2.1.2. Qui doit se faire dépister par la sérologie ?

Le dépistage de la MC par les tests sérologiques concerne surtout les cas suivants^{2, 44} :

- Les enfants de plus de 3 ans et les adultes présentant des symptômes de la MC.
- Les parents au 1^{er} degré des personnes atteintes de la MC (les parents, les frères et sœurs et les enfants)
- DT1, une maladie thyroïdienne auto-immune, une maladie hépatique auto-immune, le syndrome de Down, le syndrome de Turner, le syndrome de Williams et un déficit sélectif en immunoglobuline A (IgA)
- Ostéopénie/ostéoporose
- Ataxie ou neuropathie périphérique inexplicée
- Ulcérations aphteuses récurrentes / défauts de l'émail dentaire
- Infertilité, fausses couches récurrentes, ménopause précoce
- Syndrome de fatigue chronique
- Pancréatite aiguë ou chronique après exclusion d'autres causes connues
- Épilepsie ; maux de tête, y compris migraines ; troubles de l'humeur ou trouble déficitaire de l'attention/troubles cognitifs.

5.2.1.3. Recommandations dans le diagnostic de la MC

De manière générale ⁴⁴ :

- L'anticorps IgA-TG2 est le test unique préféré pour la détection de la MC à tout âge.
- Le taux d'IgA total doit être mesuré en même temps que le test sérologique pour déterminer si les taux d'IgA sont suffisants.
- Chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA totales, un test à base d'IgG (IgG-DGP ou IgG-TG2) doit être effectué au moment du diagnostic et du suivi.
- Tous les tests sérologiques diagnostiques devraient être effectués pendant que les patients suivent un régime contenant du gluten.
- Les anticorps dirigés contre la gliadine native (AGA) ne sont pas recommandés pour la détection primaire de la MC.

Recommandations de la HAS⁴⁵ :

Selon l'évaluation réalisée par la HAS, seule la recherche d'Anticorps Anti-Endomysium et d'Anticorps Anti-Transglutaminase possède une place dans le diagnostic de la MC. En cas de positivité, cela permet de confirmer la suspicion clinique et de décider de faire une biopsie de l'intestin grêle. Quant aux Anticorps Anti-Réticuline et Anti-Gliadine qui, moins performants, ils n'ont plus leurs places dans le diagnostic de la MC. (Figure 9)

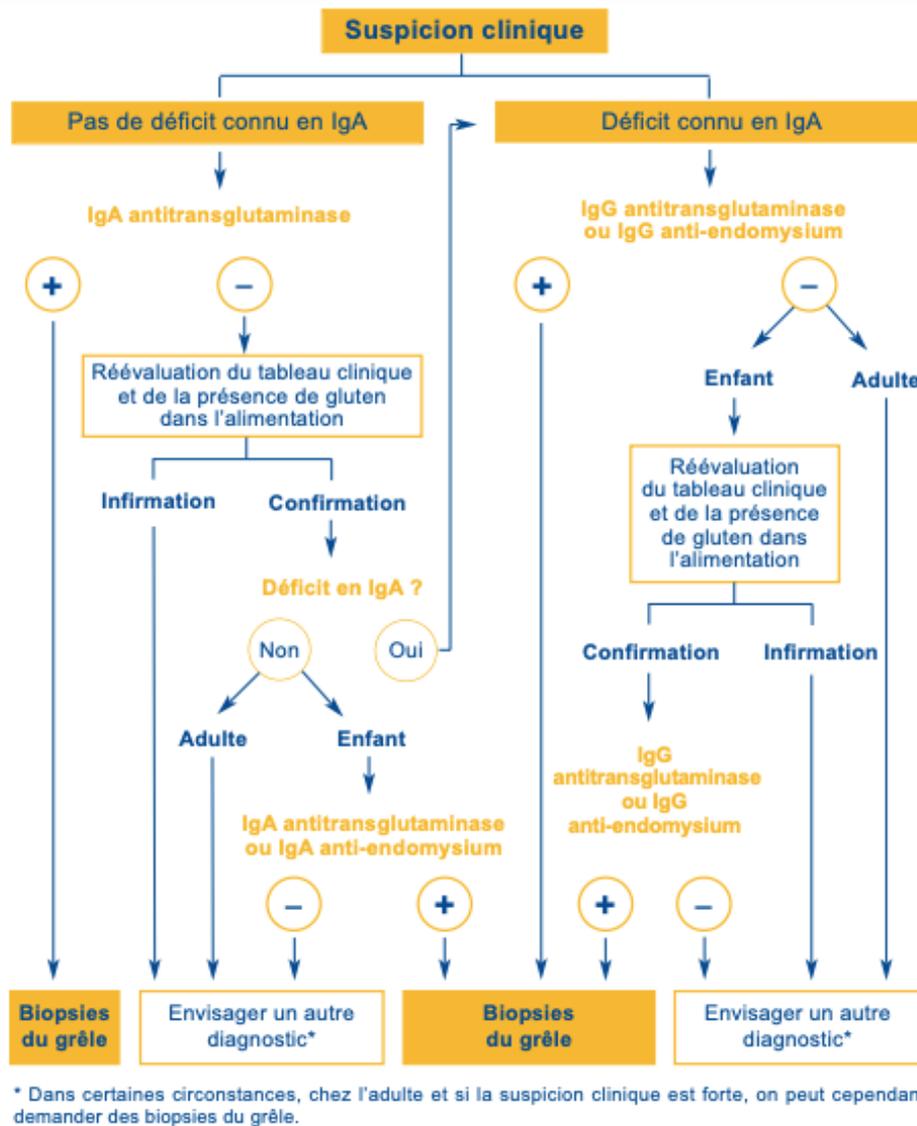


Figure 9 : Recommandation de la HAS sur la recherche d'anticorps lors du diagnostic d'une Maladie Cœliaque⁴⁵

5.3. L'Endoscopie et l'Histopathologie

L'endoscopie (**Figure 10**) et l'histopathologie constituent des outils précieux pour le diagnostic de la MC.

5.3.1. L'Endoscopie

Les caractéristiques endoscopiques de la MC sont bien décrites dans la littérature. Ces caractéristiques ont une sensibilité et une spécificité élevées pour la MC⁴⁴. Nous distinguons :

- **Fissuration de la muqueuse**
- **Muqueuse nodulaire**
- **Atrophie du bulbe avec perte et vaisseaux sous-muqueux visibles**
- **Réduction ou le festonnage des plis de Kerckring.**

Cependant, environ un tiers des cas de MC *nouvellement diagnostiqués* a une apparence endoscopique tout à fait normale. Par conséquent, en cas de suspicion de MC, des biopsies doivent être réalisées même si l'aspect endoscopique du duodénum est normal⁴⁴

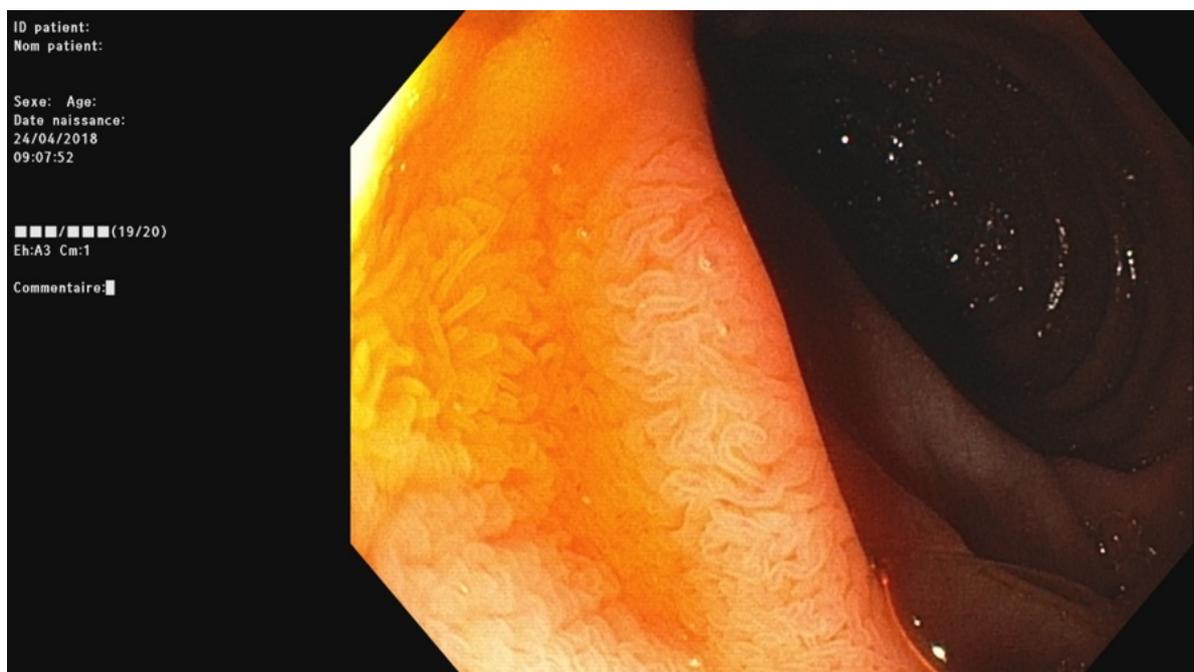


Figure 10 : Villosités intestinales vues à l'endoscopie⁴⁶

5.3.2. L'Histopathologie

5.3.2.1. La Biopsie

Les résultats pathologiques de la MC (**Figure 11**) peuvent être parcellaires et affecter des zones du duodénum avec des degrés de sévérité variables. Par conséquent, de multiples biopsies du duodénum (au moins 4) doivent être réalisées si le diagnostic de la MC est envisagé.⁴⁴

L'ajout de biopsies du bulbe duodénal pourrait augmenter le rendement diagnostique. Il existe ce que l'on appelle la MC ultra courte, où l'entéropathie peut être limitée au bulbe duodénal, avec un phénotype clinique léger et des déficiences nutritionnelles peu fréquentes.⁴⁴

5.3.2.2. Systèmes de Classification des Modifications Histologiques de la MC

En se basant sur le schéma de développement dynamique des lésions cœliaques et sur la découverte fréquente de cas de MC avec des lésions bénignes, Marsh a proposé un système de classification des *modifications histologiques* de la MC. Par la suite, Rostami puis Oberhuber ont proposé un rapport standardisé, basé sur la classification de Marsh (**Tableau 2**), dans lequel le *stade 3* était divisé en : *Stade 3A* / *Stade 3B* / *Stade 3C* caractérisés respectivement par un léger aplatissement villositaire, un aplatissement villositaire marqué et une muqueuse complètement plate.⁴⁴

À l'heure actuelle, la classification modifiée de Marsh est utilisée par la plupart des pathologistes à la fois pour le diagnostic et pour évaluer la régression des lésions après un RSG, bien que Marsh lui-même se soit prononcé contre la sous-classification des lésions de type Marsh 3. Plus tard, Corazza et Villanacci ont proposé un système de classification plus simple dans l'espoir de minimiser les désaccords entre pathologistes et de faciliter la comparaison entre les biopsies de suivi en série.⁴⁴

Marsh Type	Forme Histologique	Lymphocytes Intra-épithéliaux par 100 entérocytes	Cryptes	Villosités
0	Pré-infiltratif	<30	Normales	Normales
1	Infiltratif	>30	Normales	Normales
2	Hyperplasique	>30	Hyperplasie	Normales
3a	Destructif	>30	Hyperplasie	Atrophie légère
3b	Destructif	>30	Hyperplasie	Atrophie modérée
3c	Destructif	>30	Hyperplasie	Atrophie complète
4	Hypoplasique	>30	Hypoplasie	Atrophie complète

Tableau 2 : Classification Histologique de Marsh-Oberhuber³⁵

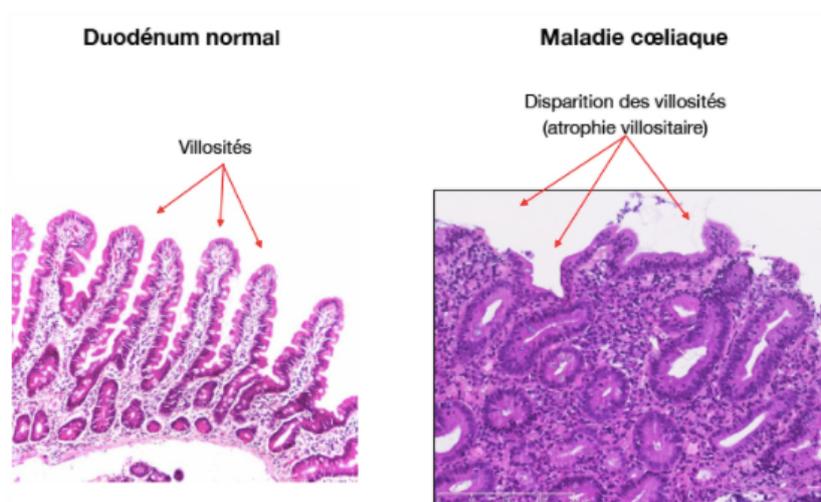


Figure 11 : Comparaison de coupes histologiques d'un duodénum normal et celui de la MC⁴⁶

5.3.2.3. Corrélation entre les lésions des muqueuses et les résultats sérologiques

Il a été démontré que le degré d'atteinte des muqueuses est corrélé à la présence et aux titres d'anti-TG2 et d'EMA. Des études ont montré que la séropositivité à l'EMA est en corrélation avec une atrophie villositaire plus sévère, mais pas avec la présence de symptômes gastro-intestinaux ou le mode de présentation clinique de la maladie. La normalisation des changements architecturaux de la muqueuse duodénale peut être variable et peut prendre de 6 à 24 mois après le début d'un RSG ; la récupération peut rester incomplète chez certains adultes pendant des périodes plus longues.⁴⁴

5.4. Autres moyens de diagnostic

Il existe également d'autres outils qui peuvent aider au diagnostic de la MC dont nous citons principalement :

- + **Typage HLA-DQ2/8 (Test génétique)** : plus de 99 % des patients atteints de la MC présentent l'antigène leucocytaire humain DQ2, DQ8, ou les deux. La MC est peu probable si aucun de ces haplotypes n'est présent, avec une valeur prédictive négative proche de 100 %.⁴⁷
- + **Régime Sans Gluten présomptif** : dans certaines régions où les possibilités de diagnostic font défaut ou s'avèrent trop coûteuses, un RSG présomptif peut représenter un outil de diagnostic indirect s'il est suivi d'une amélioration clinique significative.²
- + **Vidéo capsule endoscopique** : possède une sensibilité de 89% et une spécificité de 95% pour le diagnostic de la MC, elle peut aussi détecter les complications associées à la MC.⁴⁴

5.5. Approche Diagnostique

5.5.1. Quels patients doivent être évalués ?

Bien que la MC réponde à de nombreux critères de l'OMS de dépistage généralisé, il manque encore suffisamment de preuves de ses avantages. Ainsi, une approche proactive des groupes à haut risque reste la meilleure approche à l'heure actuelle. Les tests d'exploration du diagnostic de la MC ne sont donc réalisés que chez certaines catégories de la population et selon l'algorithme décrit ci-dessous² :

- **Patients présentant un tableau clinique évocateur de MC**

- Patients à haut risque (avec des conditions associées à un risque accru de MC, parents au premier degré de patients MC...).

5.5.2. Algorithme pour le Diagnostic de la MC

Les approches diagnostiques ont changé au cours des dernières décennies en raison d'une meilleure compréhension de la pathogenèse de la MC et de la disponibilité des tests sérologiques plus sensibles et spécifiques. Le schéma dans la **figure 12** résume les algorithmes de diagnostic de la MC proposés par l'Organisation mondiale de gastroentérologie.²

5.6. Diagnostic différentiel

Il faut savoir que la découverte d'une atrophie villositaire sur une biopsie n'est pas toujours spécifique à la MC. Par conséquent, si un patient ne répond pas à un RSG, le diagnostic de maladie doit être reconsidéré.

Dans ce cas, d'autres diagnostics différentiels de l'atrophie villositaire autres que la MC peuvent être évoqués avec notamment⁴⁷ :

- Entéropathie auto-immune
- Sprue collagénique
- Immunodéficiences communes variables
- Maladie de Crohn
- Gastro-entérite éosinophile
- Giardiase
- Entéropathie due au virus de l'immunodéficiences humaine
- Lymphome intestinal
- Intolérance aux aliments autres que le gluten (par exemple, lait, soja, poulet, thon)
- Entérite radique
- Sprue tropicale
- Tuberculose
- Maladie de Whipple
- Syndrome de Zollinger-Ellison

Patients symptomatiques	Populations à haut risque		Découverte fortuite à l'endoscopie ou à l'histologie	
↓ SÉROLOGIE	↓ SÉROLOGIE		↓ SÉROLOGIE	
Sérologie négative → <u>Autre diagnostic?</u>	Sérologie négative → <u>Maladie coeliaque peu probable</u>		Sérologie positive → <u>Maladie coeliaque</u>	
Sérologie positive → BIOPSIE	Sérologie positive → BIOPSIE		Sérologie négative → Test pour HLA-DQ2 & -DQ8	
Biopsie positive → <u>Maladie coeliaque</u>				
Biopsie négative	Biopsie négative	Biopsie positive	Test HLA négative	Test HLA positive
↓ — Réévaluation — HLA-DQ2 & -DQ8 — Autre diagnostic?	→ <u>Maladie Coeliaque peu probable</u>	→ <u>Maladie coeliaque</u>	→ <u>Autre diagnostic?</u>	↓ — Réévaluation — Penser à effectuer d'autres sérologies

Figure 12 : Algorithme pour le diagnostic de la MC proposé par l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie²

6. COMPLICATIONS DE LA MALADIE :

Non traitée, la MC peut se compliquer et provoquer³⁸ :

+ **Malnutrition** : cela se produit car l'intestin grêle ne peut plus absorber suffisamment de nutriments. Cette malnutrition peut entraîner une anémie et une perte de poids et voire même une croissance lente et une petite taille chez l'enfant.

+ **Affaiblissement osseux** : la malabsorption du calcium et de la vitamine D peut entraîner un ramollissement des os (ostéomalacie ou rachitisme) chez l'enfant et une perte de densité osseuse (ostéopénie ou ostéoporose) chez l'adulte.

+ **Infertilité et fausse couche** : la malabsorption du calcium et de la vitamine D peut contribuer aux problèmes de reproduction.

+ **Intolérance au lactose** : les dommages intestinaux peuvent causer des douleurs abdominales et de la diarrhée après avoir mangé ou bu des produits laitiers contenant du lactose. Cependant, une fois l'intestin guéri, les produits laitiers peuvent être à nouveau tolérés.

+ **Problèmes du système nerveux** : certaines personnes atteintes de la MC peuvent développer des problèmes tels que des convulsions ou une maladie des nerfs des mains et des pieds (neuropathie périphérique).

+ **Cancer** : les personnes atteintes de MC qui ne suivent pas un RSG ont un risque accru de développer plusieurs formes de cancer, notamment le lymphome intestinal ou l'adénocarcinome de l'intestin grêle.

7. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

L'élimination du gluten, fait généralement disparaître les manifestations de la MC. Le traitement consiste donc en RSG à vie. Cependant, comme le gluten alimentaire se trouve dans le blé, le seigle et l'orge qui constituent la pierre angulaire de nombreux régimes alimentaires, le régime est complexe et peut être difficile à suivre. La consultation chez un nutritionniste dans ces cas peut être envisagée.⁴⁷

7.1. Régime sans gluten (RSG)

Les patients atteints de la MC doivent éviter les céréales et les produits alimentaires dérivés du blé, de l'orge ou du seigle, ainsi que les aliments fabriqués pouvant être contaminés par le gluten. Il est également important de signaler la nécessité d'utiliser des ustensiles de cuisine, des surfaces de cuisson et des grille-pain séparés. Il se peut que cette mesure ne soit pas nécessaire si les articles partagés sont soigneusement nettoyés au savon et à l'eau entre chaque utilisation dans le cas des deux premiers articles. Les sacs pour grille-pain peuvent aussi éviter d'avoir à utiliser deux grille-pains. L'étiquetage des aliments est également important et doit être vérifiés pour les aliments consommés. L'observance d'un RSG est améliorée chez les personnes ayant une meilleure connaissance de la MC et du régime alimentaire. Le soutien des prestataires de soins et des familles a également un impact positif. Dans la plupart des pays, des produits sans gluten de haute qualité sont disponibles dans les supermarchés, les magasins de produits diététiques spécialisés et sur Internet.⁴⁴

7.2. Consommation sûre de gluten

La sensibilité à la contamination des aliments par le gluten varie selon les patients atteints de la MC. Un article de synthèse sur les niveaux de gluten "sûrs" soutient que des apports quotidiens de <10 mg n'ont aucun effet sur l'histologie de la muqueuse, alors que des altérations nettes sont provoquées par un apport quotidien de 500 mg et des altérations observables par 100 mg. Une dose quotidienne calculée de 30 mg ne semble pas nuire à la muqueuse. Par conséquent, à l'heure actuelle, une limite sûre pourrait être fixée entre 10 et 100 mg. Une analyse systématique (35 études) suggère que, bien que la quantité de gluten tolérable varie selon les personnes atteintes de la MC, il est peu probable qu'une consommation quotidienne de gluten inférieure à 10 mg provoque des anomalies histologiques significatives.⁴⁴

7.3. Impact du RSG

L'adhésion au RSG entraîne généralement une amélioration considérable de la symptomatologie et de la guérison des muqueuses, associées à une diminution du risque de maladie cardiovasculaire et de malignité.⁴⁴

Un RSG améliore la qualité de vie des personnes atteintes de MC symptomatique et l'élimination du gluten de l'alimentation permet généralement ³⁹ :

- L'inversion du retard de croissance et de la minéralisation osseuse réduite chez les enfants atteints de MC ;
- Diminution de la fréquence des avortements spontanés et des enfants de faible poids à la naissance chez les femmes atteintes de la MC ;
- Réduction du risque de certains types de cancers, notamment l'adénocarcinome de l'intestin grêle, le cancer de l'œsophage et le lymphome non hodgkinien ;
- Réduction du risque de mortalité chez les personnes symptomatiques.

7.4. Difficulté d'adhésion au RSG chez certaines personnes

Bien que la majorité des patients atteints de la MC répondent au RSG, il faut signaler que chez environ 7-30% des patients, des symptômes, des signes ou anomalies biologiques peuvent persister malgré au moins 6 à 12 mois de RSG. Ces derniers sont considérés comme *des répondeurs lents* car la plupart d'entre eux s'amélioreront avec le temps avec un RSG strict⁴⁴. Cependant, certains patients dits réfractaires ne répondent pas à un RSG, dans ce cas, les corticostéroïdes peuvent être utiles. Toutefois, chez les patients qui ne répondent pas même aux corticostéroïdes, il faut exclure d'autres maladies concomitantes, comme les lymphomes de l'intestin grêle.⁴⁸

7.5. Désordres nutritionnels dans la MC et le RSG

En général, les carences en micronutriments sont plus fréquentes chez les adultes que chez les enfants mais l'adhésion à un RSG entraîne généralement une amélioration de leur absorption. Toutefois, tout RSG a lui-même des limites en termes de valeur nutritive et un suivi diététique vigilant est nécessaire. On trouve souvent chez les malades cœliaques les désordres nutritionnels suivants ⁴⁴ :

+ **La carence en fer** : présente chez 7 à 80% des patients cœliaques au moment du diagnostic et la MC est présente chez 2 à 5 % des patients souffrant d'anémie ferriprive. Avec un RSG strict, les réserves en fer s'améliorent généralement. Une thérapie ferrique intraveineuse peut être nécessaire, en particulier dans les cas graves de carence et chez les personnes qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas à la thérapie orale.

+ **La carence en folates et en Vitamine B12** : généralement la carence en folates s'améliore à mesure que l'entéropathie sous-jacente s'améliore. Il est à noter que le RSG est généralement pauvre en folates. Quant à la carence en vitamine B12, elle est présente dans 5 à 41 % des cas non traités de MC. Elle est généralement corrigée par un régime alimentaire complet, mais elle doit être traitée par des suppléments de B12 à court terme.

+ **La carence en Vitamine D et en Calcium** : l'absorption de la vitamine D est réduite en raison de la malabsorption des graisses. De plus, l'élimination des produits laitiers dans la MC avec une intolérance au lactose concomitante entraînera également une carence en vitamine D. Plusieurs études indiquent que les taux de vitamine D et de calcium peuvent se normaliser dans 1 à 2 ans en suivant un régime alimentaire complet strict. Le calcium et la vitamine D doivent être supplémentés chez les patients cœliaques dont les taux sériques sont bas, chez ceux qui présentent une perte de densité minérale osseuse ou chez ceux qui ne peuvent pas obtenir un apport suffisant par l'alimentation.

+ **Carence en Zinc** : peut entraîner un arrêt de la croissance et une diminution de la synthèse des protéines. Avec un RSG strict, les carences en zinc se corrigent et une supplémentation à long terme n'est généralement pas nécessaire.

+ **Carence en Cuivre** : le dépistage de la carence en cuivre doit être envisagé lors du diagnostic de la MC, en particulier lorsque des symptômes de carence associés sont identifiés.

Avec une réalimentation en cuivre, les manifestations hématologiques disparaissent généralement, mais les déficits neurologiques peuvent être irréversibles.

7.6. PEC des formes graves de la MC

Dans des rares cas, la MC peut se manifester par un déclenchement aigu ou une progression rapide des symptômes gastro-intestinaux nécessitant une hospitalisation et/ou une alimentation parentérale, un scénario appelé crise cœliaque. Bien que l'on ne sache toujours pas ce qui déclenche cette évolution plus agressive de la maladie, les faits scientifiques actuels suggèrent une combinaison d'inflammation sévère des muqueuses et d'activation immunitaire. Environ 50 % des patients ont un événement déclencheur tel qu'une intervention chirurgicale, une infection ou une grossesse dans les mois qui précèdent leur crise.⁴⁴

Le traitement comprend l'admission à l'hôpital pour une hydratation par voie intraveineuse, une réplétion électrolytique et l'institution d'un RSG. Environ la moitié des patients peuvent nécessiter l'introduction d'une nutrition parentérale totale et/ou de stéroïdes.⁴⁴

7.7. Suivi de la MC chez l'adulte

L'adhésion au régime alimentaire est améliorée par un suivi régulier. Au cours de la première année suivant l'établissement du diagnostic, le suivi doit être fréquent pour optimiser les chances de guérison. Une fois que la maladie est stable et que les patients gèrent leur régime sans problème, un suivi annuel ou bisannuel doit être mis en place. Les principaux critères d'évaluation lors du suivi des patients atteints de la MC sont l'absence de symptômes et la guérison de la muqueuse.

Un schéma de suivi systématique a été suggéré par la **Société Européenne pour l'étude de la MC**⁴⁴, comme le montre le tableau ci-dessous (**Tableau 3**) :

Au moment du diagnostic (Médecin et diététicien)	<ul style="list-style-type: none">- Examen physique, y compris l'IMC- Éducation sur la MC- Conseils diététiques par un diététicien qualifié- Recommandation d'un dépistage familial (DQ2/D8 et sérologie cœliaque)- Recommandation d'adhésion à une société nationale de la MC ou à un groupe de soutien.- Sérologie cœliaque (si elle n'a pas été obtenue auparavant)- Examens de routine (NFS, bilan ferrique, folates, vitamine B12, tests de la fonction thyroïdienne, enzymes hépatiques, calcium, phosphate, vitamine D)- Densitométrie osseuse au moment du diagnostic, mais au plus tard à l'âge de 30-35 ans.
A la 2ème visite, 3-4 mois (Médecin et diététicien)	<ul style="list-style-type: none">- Évaluation des symptômes et des capacités d'adaptation- Examen du régime alimentaire- Sérologie cœliaque (IgA-TG2)

<p>À 6 mois</p> <p>(Médecin) (Par téléphone)</p> <p>Évaluer les symptômes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Examen du régime alimentaire - Sérologie cœliaque - Répétition des tests de routine (en cas d'anomalie antérieure)
<p>À 12 mois</p> <p>(Médecin et diététicien)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer les symptômes - Examen physique (sur indication) - Révision du régime alimentaire - Sérologie cœliaque - Répétition des tests de routine - Biopsie de l'intestin grêle (non recommandée de manière systématique)
<p>À 24 mois</p> <p>(Médecin)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer les symptômes - Envisager une révision du régime alimentaire - Sérologie cœliaque - Tests de la fonction thyroïdienne - Autres tests selon l'indication clinique
<p>À 36 mois ; Puis tous les 1 à 2 ans</p> <p>(Médecin)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Densitométrie osseuse (en cas d'anomalie antérieure) - Évaluer les symptômes - Envisager une révision du régime alimentaire - Sérologie cœliaque - Tests de la fonction thyroïdienne - Autres tests selon les indications cliniques

Tableau 3 : Suivi suggéré par la Société Européenne pour l'étude de la MC

7.8. Persistance des symptômes

La persistance des symptômes est généralement causée par une consommation persistante de gluten. Une difficulté courante avec le RSG est la présence de contamination et la présence non suspectée de gluten dans les aliments transformés et/ou les produits pharmaceutiques. En effet, le gluten est souvent utilisé dans les aliments transformés qui peuvent être une source cachée de ce dernier. La consommation intentionnelle ou non de gluten doit être aussi suspectée si la réponse au RSG est sous optimale. Dans ce contexte, la persistance d'une sérologie positive permet de détecter des déviations significatives et à long terme dans l'observance diététique.²

Parmi les causes éventuelles d'une persistance des symptômes chez les patients, nous pouvons citer les suivantes² :

- Présence concomitante d'un syndrome de l'intestin irritable ou ingestion par inadvertance de gluten (raisons les plus fréquentes)
- Diagnostic erroné
- Autre intolérance alimentaire qu'au blé
- Intolérance au lactose primaire
- Insuffisance pancréatique
- Colite microscopique
- Prolifération bactérienne
- Maladie intestinale inflammatoire
- Jéjunite ulcéreuse
- Entéropathie associée à un lymphome T
- MC réfractaire peut être considérée comme une complication de MC de longue durée.

7.9. Nouveautés thérapeutiques

Étant donné que les principales étapes de l'immunopathogénèse de la MC ont été élucidées progressivement, plusieurs cibles immunopathogénétiques (**Figure 13**) sont actuellement explorées comme traitements alternatifs ou complémentaires. Beaucoup de ces nouvelles options de traitement ont atteint le stade de l'étude clinique, mais jusqu'à présent il n'existe pas d'options nouvelles dans la pratique clinique.²

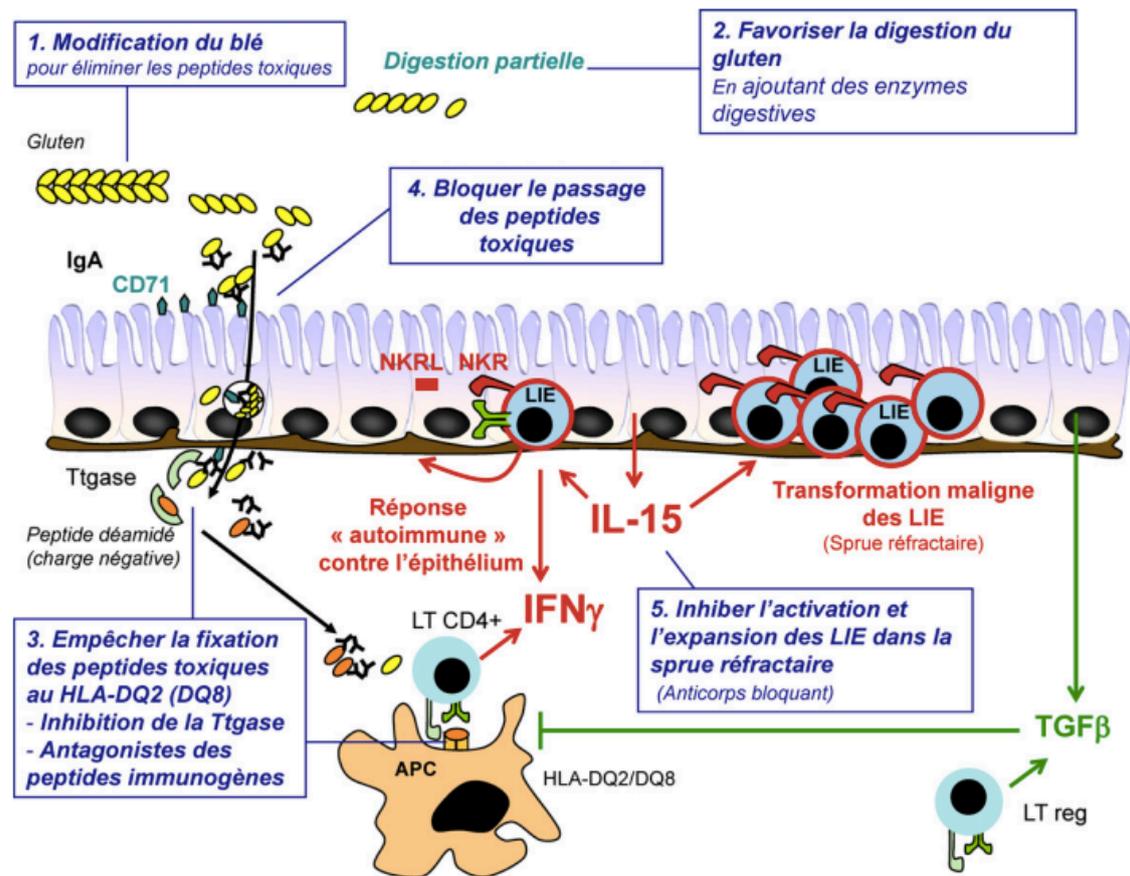


Figure 13 : Physiopathogénie de la MC et cibles thérapeutiques¹³

Le RSG seul peut dans certains cas ne pas suffire à contrôler les symptômes et à prévenir les lésions des muqueuses ; l'adhésion au régime alimentaire peut représenter un défi et entraîner des frustrations, et de nombreux patients atteints de la MC sont exposés au gluten par inadvertance via la contamination de divers produits consommés. Par conséquent, la plupart des patients atteints de la MC peut être très intéressée par les thérapies non alimentaires pour la gestion de leur état.

Dans ce sens, quelques thérapies non-diététiques sont actuellement en développement clinique pour la gestion de la MC, dont les principales sont⁴⁹ :

+ **L'Endopeptidase** : a pour but de dégrader les protéines du gluten et de réduire le potentiel immunogène de ce dernier (Exemple : Latiglutenase, STAN-1, ou l'endopeptidase d'*Aspergillus niger*)

+ **Probiotiques** : les probiotiques pourraient agir en régulant à la baisse la réponse immunitaire pro-inflammatoire chez les patients atteints de MC. (Exemple : Souches probiotiques de *Lactobacillus* avec des capacités enzymatiques pour hydrolyser les peptides du gluten)

+ **Modulateur de la jonction serrée (Acétate de larazotide)** : c'est un octapeptide synthétique dont la séquence a été dérivée de la similarité avec la toxine zonula occludens sécrétée par *Vibrio cholerae*. Il agit pour améliorer l'intégrité de la jonction serrée, empêchant la perméabilité induite par la gliadine et réduisant ainsi l'inflammation de l'intestin grêle.

+ **Bloqueurs HLA-DQ2 ou HLA-DQ8** : presque tous les patients cœliaques sont porteurs de l'HLA DQ2 ou DQ8. Les analogues peptidiques bloquant HLA-DQ-2/DQ-8 agissent en empêchant l'activation immunitaire.

+ **Inhibiteurs de la TG2** : l'inhibition de TG2 peut empêcher la présentation des peptides de gluten par HLA-DQ2 et HLA-DQ (Exemple : R281 imperméable aux cellules et le R283 perméable aux cellules).

+ **Immunomodulation et Action sur la Tolérance au Gluten :**

- **Nexvax2** : est un agent de tolérance au gluten à base de peptides, spécifique d'un épitope, qui utilise les principes de l'immunothérapie de manière similaire aux stratégies de désensibilisation utilisées pour les affections allergiques.

- **Nanoparticules** : TIMP-GLIA est un produit expérimental à base de nanoparticules, qui propose de développer une tolérance immunitaire à l'exposition au gluten par la présentation d'antigènes non inflammatoires.

- **Inhibiteur de la cathepsine S** : la cathepsine est une protéase à cystéine lysosomale qui joue un rôle dans la présentation des antigènes au CMH de classe II. Le RO5459072 est un inhibiteur compétitif de la cathepsine S administré par voie orale.

+ **Thérapies ciblant les cellules immunitaires :**

- **Antagonistes de l'IL-15** : la surexpression de l'IL-15 entraîne une augmentation du nombre d'IELs, un résultat caractéristique de la MC. L'IL-15 a des propriétés anti-apoptotiques. De nombreuses voies antiapoptotiques de l'IL-15 ont été identifiées, notamment Bcl-2 ou Bcl-XL, JAK 1 et JAK 3. (Exemple : Tofacitinib qui est un inhibiteur pan-JAK qui bloque la signalisation de l'IL-15.)

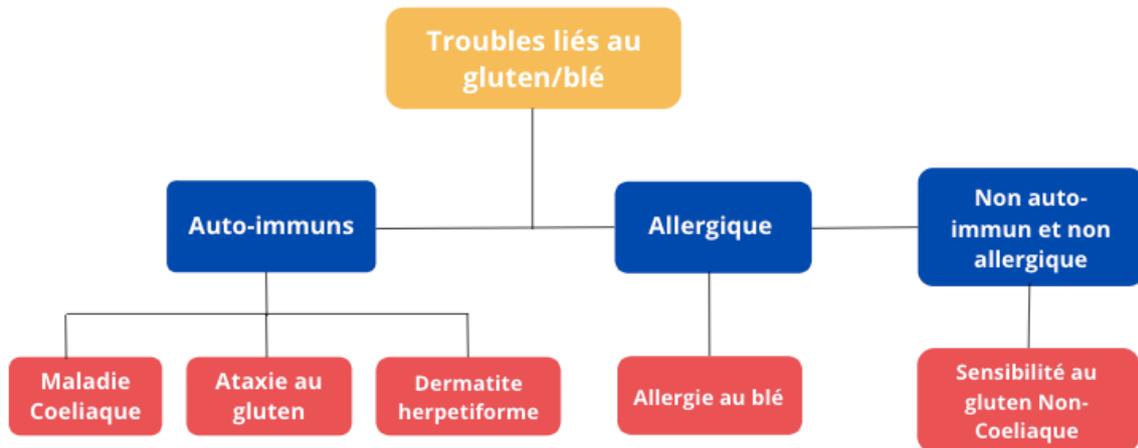
- **Agonistes de l'IL-10** : l'IL-10 est une interleukine immuno-modulatrice sécrétée par les cellules T régulatrices et elle pourrait avoir un rôle protecteur en cas d'exposition à de faibles doses de gluten. Jusqu'à présent, son rôle dans le traitement de la MC n'a pas encore été défini.

- **Antagoniste du CCR9** : le CCR9 est un récepteur de chimiokine connu pour être essentiel à la migration des lymphocytes dans l'intestin. Le CCX282-B est un antagoniste du récepteur CCR9 qui a été étudié comme option thérapeutique pour la maladie de MC et les maladies inflammatoires de l'intestin.

- **Anti-CD3** : l'antigène CD3 fait partie du complexe de récepteurs des cellules T qui contribue à l'activation des cellules T auxiliaires et des cellules T cytotoxiques. En théorie, un traitement à l'aide d'anticorps anti-CD3 peut supprimer les cellules T activées par le gluten et donc réduire l'inflammation dans le cas de la MC.

8. LES AUTRES PATHOLOGIES ASSOCIÉES AU GLUTEN :

Il est important de noter qu'il existe plusieurs autres pathologies associées au gluten autre que la MC (**Figure 14**) comme l'**Ataxie au Gluten**, l'**Allergie au blé** ou encore la **Sensibilité au Gluten Non Cœliaque (SGNC)**.



*Figure 14 : Classification des troubles liés au gluten selon le mécanisme impliqué*⁵⁰

8.1. Ataxie au Gluten

L'ataxie au gluten est l'une des nombreuses manifestations neurologiques attribuées à la MC et peut être définie comme une ataxie sporadique idiopathique avec des marqueurs sérologiques (AGA) positifs pour la sensibilisation au gluten, même en l'absence d'entéropathie duodénale. Les tests sérologiques ont d'ailleurs révélé qu'environ 20 % des patients atteints d'ataxie sporadique sont atteints d'Ataxie au Gluten.¹²

8.1.1. Manifestations Cliniques

Tous ces patients présentent une ataxie de la marche, et la majorité d'entre eux ont une ataxie des membres et des faits d'atrophie cérébelleuse. Le nystagmus provoqué par le regard et d'autres signes oculaires de dysfonctionnement cérébelleux sont observés dans près de 80 % des cas. Les dépôts d'IgA semblent s'accumuler à la périphérie des vaisseaux, et des anticorps contre la TG6 (une TG principalement exprimée dans le cerveau) ont été trouvés dans le sérum de patients atteints d'Ataxie au Gluten.¹²

8.1.2. Diagnostic

Les anticorps contre la TG6 dépendent du gluten et semblent être un marqueur sensible et spécifique de l'Ataxie au Gluten. Cependant, le diagnostic de l'Ataxie au gluten n'est pas aussi simple que celui de la MC¹². Selon les recommandations actuelles, les patients présentant une ataxie cérébelleuse progressive idiopathique doivent faire l'objet d'un dépistage de la sensibilité au gluten à l'aide d'anticorps anti-gliadine IgG et IgA, anti-EMA, anti-TG2 et anti-TG6 (si disponible).⁵¹

8.1.3. PEC de la Maladie

Les patients qui sont positifs pour l'un de ces anticorps sans autre cause pour cette ataxie doivent se voir proposer un RSG. La réponse à ce traitement dépend de la durée de l'Ataxie au Gluten. La perte des cellules de Purkinje dans le cervelet est irréversible, et un traitement rapide est plus susceptible d'entraîner une amélioration ou une stabilisation de l'ataxie.¹²

8.1.4. Autres troubles neurologiques liés au gluten

D'autres troubles neurologiques liés au gluten existent tel que la myopathie inflammatoire et la neuropathie ganglionnaire sensorielle.¹²

8.2. Sensibilité au Gluten Non Cœliaque (SGNC)

La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC), également connue sous le nom de sensibilité au gluten (SG), intolérance au gluten non cœliaque (IGNC) et sensibilité au blé non cœliaque (SSNC), est une entité intrigante et mal définie depuis des décennies.⁵²

Il n'existe pas de définition officielle de la SGNC mais certaines études l'ont définie comme une réaction au gluten dans laquelle les mécanismes allergiques et auto-immuns ont été exclus, mais l'ingestion d'aliments contenant du blé, du seigle et de l'orge entraîne toujours une ou plusieurs manifestations immunologiques, morphologiques et symptomatiques parmi un large éventail. Cependant, il faut dire qu'il n'est pas certain que cette maladie soit déclenchée par le gluten, d'autres composants du blé et d'autres céréales contenant du gluten peuvent être responsables.⁵²

8.2.1. Prévalence

La prévalence estimée du SGNC est très variable dans la littérature, avec des chiffres cités allant de 0,6 à 6% de la population générale. En outre, elle pourrait atteindre 25 à 30 % chez les patients atteints du syndrome du côlon inflammatoire/irritable.⁵²

Les caractéristiques cliniques de la SGNC, telles que déterminées par les études existantes, montrent que ce trouble est rare, ou du moins peu fréquent, voire sous-diagnostiqué dans les groupes d'âge concernés (plus fréquent chez les adolescents et les adultes jeunes ou d'âge moyen, avec un nombre significatif de cas également diagnostiqués chez les personnes âgées). Comme pour la MC, le SGNC semble être plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Il semble également être plus fréquent chez les parents au premier degré des patients atteints de la MC. Il est important de noter que les génotypes HLA-DQ2 et -DQ8 prédisposant à la MC sont présents chez 50 % des patients SGNC, soit une prévalence inférieure à celle de la MC (95 %) et à peine supérieure à celle de la population générale (30 %).⁵²

Les patients souffrant de SGNC sont traditionnellement définis comme des personnes qui développent des symptômes (qui peuvent être similaires à ceux de la MC ou du syndrome de l'intestin irritable/inflammatoire, ou extra-intestinaux) après l'ingestion d'aliments contenant du gluten, mais qui ne présentent pas de faits précis de MC ou d'Allergie au blé.⁵²

8.2.2. Symptômes de la SGNC

Ces symptômes semblent, se développer après l'ingestion d'un aliment contenant du gluten, s'améliorer (ou disparaître complètement) lorsqu'il est retiré de l'alimentation. L'intervalle de temps entre l'ingestion de gluten et l'apparition des symptômes de la SGNC peut varier de plusieurs heures à plusieurs jours.⁵²

Le SGNC englobe un large éventail de symptômes gastro-intestinaux tels que⁵²:

- L'inconfort et douleurs abdominales,
- Ballonnements, aérophagie, flatulences,
- Anomalies des habitudes intestinales (soit constipation, soit diarrhée),

- L'insatisfaction de la consistance des selles
- Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

Ses symptômes extra-intestinaux comprennent ⁵² :

- Maux de tête
- Nausées
- Anxiété, dépression,
- Vision floue, fatigue,
- Léthargie, douleurs musculo-squelettiques,
- Dermatite (eczéma ou éruption cutanée),
- Paresthésie des jambes, des bras, des mains et des pieds
- Anémie
- Déficit de l'attention
- Des troubles neurologiques et psychiatriques plus graves, notamment la schizophrénie, l'ataxie cérébelleuse "idiopathique", les neuropathies, l'épilepsie et les sautes d'humeur, ont également été associés au SGNC.

8.2.3. Diagnostic

À l'heure actuelle, le SGNC est considéré comme un diagnostic d'exclusion. Le diagnostic repose donc principalement sur l'association entre l'ingestion de céréales contenant du gluten et l'apparition de symptômes indésirables, une fois que la MC et l'allergie au blé ont été exclues et que le patient a commencé un régime alimentaire complet. ⁵²

Les patients SGNC ne présentent pas les lésions de la muqueuse duodénale caractéristiques de la MC, mais peuvent, dans certains cas, présenter une entérite lymphocytaire. La réapparition des symptômes après la réintroduction du gluten dans le régime alimentaire a été proposée comme une étape finale dans le processus de diagnostic du SGNC. ⁵²

Actuellement, il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques de cette affection, ni sous forme d'anticorps, de protéines ou de peptides dans le sérum, ni de modifications histologiques dans l'intestin grêle ou ailleurs. Dans le processus de diagnostic, la MC doit être éliminée au moyen

d'une sérologie négative (IgA anti-tTG et anti-EMA). Une biopsie duodénale est également fortement recommandée en raison de la possibilité d'une MC séronégative ou "silencieuse". Les patients présentant une sérologie limite doivent subir un typage HLA pour déterminer la nécessité d'une biopsie. Les anticorps IgA-anti-gliadine (AGA), présents chez la grande majorité des patients atteints de la MC, sont présents chez environ la moitié des patients NCGS. Même en tenant compte de cela, les AGA pourraient ne pas être suffisamment adéquats pour être utilisés comme marqueurs pour un diagnostic de SGNC. L'allergie au blé doit être aussi exclue par des tests négatifs pour les IgE spécifiques et/ou des prick-tests. L'exclusion du gluten du régime alimentaire entraîne une amélioration significative, qui comprend la disparition des symptômes gastro-intestinaux et extra-intestinaux. La réintroduction du gluten entraîne la réapparition des symptômes. L'amélioration ou l'arrêt des symptômes, ainsi que leur réapparition, attribuables à l'absence ou à la présence de gluten alimentaire, suggèrent la présence d'une SGNC.⁵²

Néanmoins, des essais de provocation en double aveugle, contrôlés par placebo sont activement recommandés pour la confirmation du diagnostic de SGNC car un effet placebo induit par le retrait du gluten ne peut être exclu. Un nombre important de patients refusent souvent de reprendre un régime contenant du gluten s'ils ont déjà commencé un RSG de manière indépendante et ont ressenti un soulagement des symptômes (ce qui pourrait conduire à des diagnostics manqués ou du moins retardés). Il faut également tenir compte du fait que l'auto-déclaration des symptômes peut être inexacte et que, par conséquent, il est probable qu'il y ait une différence considérable entre les SGNC perçus et réels.⁵²

8.2.4. Éventuelle implication des « FODMAP »

Certains faits indiquent que cette affection, du moins chez certaines personnes, n'est pas causée par le gluten mais plutôt par un groupe de sucres (oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentables) appelés « FODMAP ».⁵³

8.3. L'allergie au blé

Une allergie au blé consiste en une réaction immunologique à médiation par les immunoglobulines E (IgE) et non-IgE, aux différentes protéines contenues dans le blé.²

Selon le mode d'exposition à l'allergène et les mécanismes immunologiques sous-jacents, une allergie au blé peut être classifiée dans 4 catégories ² (**Figure 15**) : **allergie alimentaire classique** ; avec des manifestations au niveau de la peau, du tractus gastro-intestinal ou du système respiratoire ; **anaphylaxie induite par l'exercice physique** ; **asthme professionnel (asthme du boulanger)** et **une rhinite ; urticaire de contact**.

Chez les enfants, le blé compte parmi les 6 allergènes principaux. Chez les adultes, cette allergie est toutefois beaucoup plus rare, car elle disparaît généralement à l'âge scolaire.⁵⁴

Dans le cas de l'allergie au blé, le seul traitement actuel est de renoncer à l'allergène déclenchant qui est le blé. Dans le cas de la MC, il faut non seulement renoncer au blé mais également aux autres types de céréales qui contiennent du gluten (comme le froment, orge, seigle ou encore l'épeautre).⁵⁴

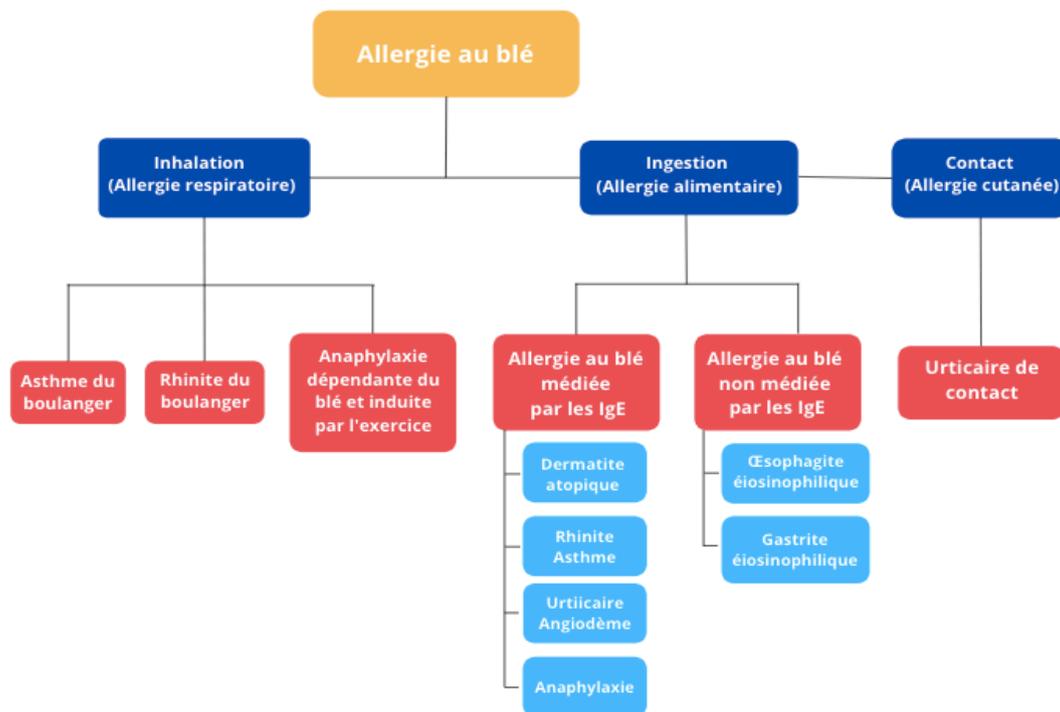


Figure 15 : Classification de l'allergie au blé en fonction de la voie d'exposition et du mécanisme immunologique sous-jacent⁵⁵

Partie 2 :

**Le Gluten dans les Médicaments
& les Produits
Parapharmaceutiques**

1. L'INDUSTRIE DU « GLUTEN »

1.1. Introduction

Au cours des 5 dernières décennies, le gluten est devenu un produit de base à part entière et ceci grâce à sa séparation industrielle de l'amidon de blé à grande échelle ainsi qu'aux procédés de séchage contrôlés qui ont permis de conserver ses propriétés fonctionnelles. Il s'est imposé d'un côté, comme une protéine végétale unique d'une importance commerciale considérable, à la fois comme additif pour enrichir la farine destinée à la fabrication du pain et comme ingrédient pour de nombreuses utilisations alimentaires et non alimentaires.⁵⁶

D'un autre coté, de nombreuses modifications du gluten ont été mises au point et sont de plus en plus utilisées dans toute une série de produits. Plusieurs nouvelles technologies sont de plus en plus explorées pour modifier la structure et donc la fonctionnalité de cet ingrédient protéique unique afin de fournir une gamme de propriétés fonctionnelles à un prix plus modeste. Le gluten est aussi de plus en plus utilisé comme ingrédient alimentaire offrant une série de propriétés fonctionnelles (**Figure 16**) à un prix plus modeste que ses concurrents, tels que les ingrédients protéiques dérivés du lait et du soja.⁵⁶



Figure 16 : Image du "Gluten" préparé à partir de la farine de blé, montrant sa nature viscoélastique⁵³

1.2. Production et commerce mondial

En tant que protéine d'origine végétale, le gluten de blé se classe en 2ème position en termes de volume derrière les protéines de soja et sa production a connu une croissance régulière dans le monde entier qui est passée d'environ 90 000 tonnes en 1980 à quelque 850 000 tonnes en 2008, soit une multiplication x 10 en 3 décennies (**Figure 17**).⁵⁶

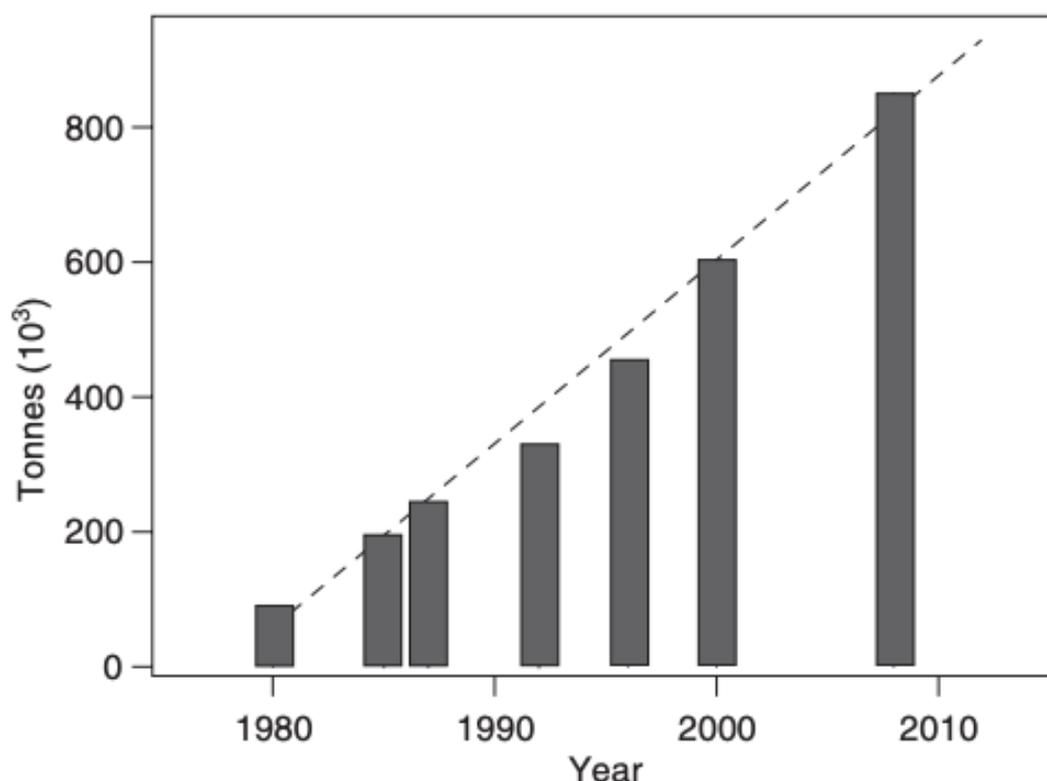


Figure 17 : Production mondiale de gluten entre 1980 et 2008

Cette production utilise environ 1 à 2 % de la production mondiale annuelle de blé. Cependant, le pourcentage de blé utilisé pour la production de gluten varie selon les régions géographiques et les pays. Le gluten de blé est commercialisé sous la forme d'une poudre fluide de couleur crème (**Figure 18a**). Une fois mélangé à l'eau, il forme une masse viscoélastique cohésive. (**Figure 18b**)⁵⁶

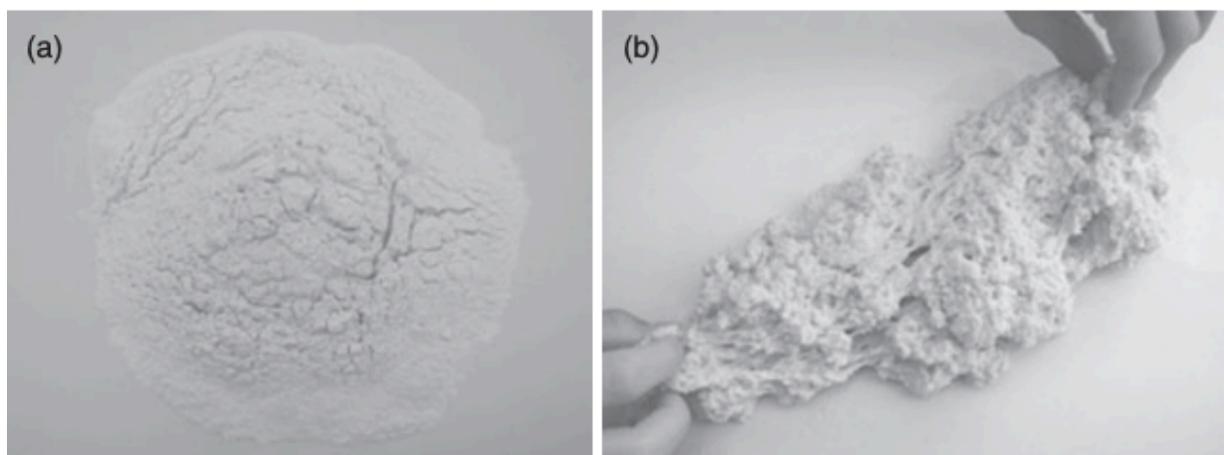


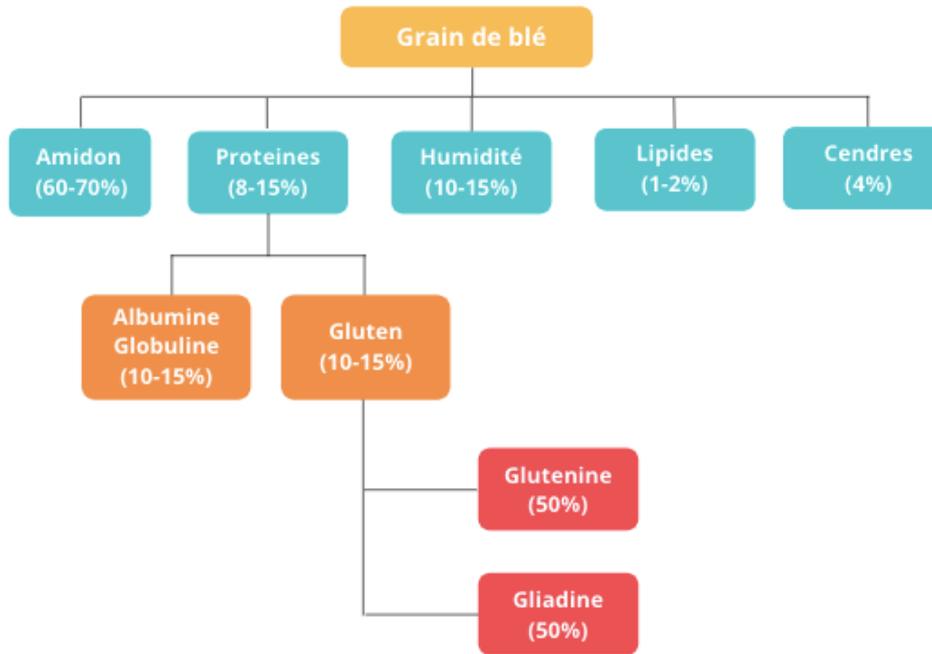
Figure 18 : (a) Poudre de gluten de blé vital commercial (b) Entièrement réhydraté après mélange de l'eau⁵⁶

1.3. Composition et structure protéique du gluten

Bien qu'il soit vendu comme une protéine, le gluten contiendrait plus que des protéines⁵³ (**Tableau 4**) et (**Figure 19**). En tant que produit de base, le gluten sec doit contenir au minimum 80% de protéines conformément à la norme du Codex 2001 (**Tableau 4**), jusqu'à 10 % d'humidité, le reste étant constitué de lipides de blé, de résidus de granules d'amidon et de fibres insolubles, lesquels sont piégés dans la matrice protéique et deviennent plus difficiles à éliminer à mesure que la teneur en protéines augmente.⁵⁶

Protéines (N × 6,25) base sèche	> 80%
Humidité	< 10 %
Cendres	< 2 %
Graisse (extraite à l'éther)	< 2 %
Fibres	< 1.5 %

Tableau 4 : Norme internationale du Codex pour les produits protéiques du blé, y compris le gluten de blé (Codex, 2001)⁵⁶



*Figure 19 : Répartition approximative des composants du blé*⁵⁰

1.3.1. Composition en acides aminés (AA)

Parmi les 10 AA essentiels nécessaires à la santé humaine devant être apportés par l'alimentation, le *seul* AA limité dans le gluten est la lysine, certains autres AA essentiels étant présents en quantités considérablement plus élevées que les besoins dans une seule source de protéines.⁵⁶ (Tableau 5)

De point de vue de la valeur nutritionnelle, le gluten (ou les protéines de blé) est également considéré comme étant de moins bonne qualité que les protéines d'origine animale, car il fournit des AA essentiels équilibrés similaires à ceux des autres protéines d'origine végétale (riz et maïs). Cependant, les protéines du gluten contiennent des niveaux élevés de glutamine, un AA non essentiel, qui constitue une source d'azote α -aminé utilisable de manière efficace pour répondre à la demande de synthèse d'AA non essentiels dans le corps humain, ainsi que pour la synthèse d'autres composés azotés physiologiquement importants, lesquels sont essentiels pour renforcer et réparer les muscles du corps. (OMS/FAO/UNU, 2007)⁵⁶

1.3.2. Structure des protéines

Les protéines du gluten représentent 85 % des protéines du blé et sont constituées d'un mélange complexe de protéines, contenant de nombreux polypeptides, probablement plusieurs centaines, de différents PM. Environ la moitié des protéines sont des gliadines monomères. Le reste, étant des polypeptides, forment la fraction gluténine polymère. Ensemble, ils confèrent au gluten ses propriétés physiques uniques : **la gliadine pour la viscosité et l'extensibilité, la gluténine pour l'élasticité**. L'équilibre approprié entre les deux est important pour la cuisson.⁵⁶

Acide Aminé (AA)	Gluten*	FAO/WHO/UNU recommandation (2007)
Histidine	21	15
Isoleucine	38	30
Leucine	67	59
Lysine	16	45
Méthionine + Cystéine	39	22
- Méthionine	14	16
- Cystéine	25	6
Phénylalanine + Tyrosine	83	38
Thréonine	25	23
Tryptophane	11	6
Valine	39	39
Total des AA indispensable	339	277
Glutamine/Acide glutamique	375	
Asparagine/Acide aspartique	31	
Alanine	23	
Glycine	28	
Serine	47	
Proline	120	
Arginine	36	
Total	1000	

*Calculé à partir de la détermination moyenne de trois glutens de blé vitaux commerciaux produits en Australie entre 2005 et 2007

Tableau 5 : Composition en AA des protéines du Gluten, et ce en comparaison avec les besoins en AA essentiels recommandés par l'OMS pour les adultes (mg/g de protéines)⁵⁶

1.3.2.1. Gliadine

La fraction gliadine contient principalement des chaînes polypeptidiques uniques dont le PM est compris entre 30 000 - 75 000 Da. Les gliadines s'associent entre elles et avec les protéines de gluténine par des liaisons hydrogène non covalentes et des interactions hydrophobes. Les α/β - et γ gliadines sont structurellement apparentées avec leur PM compris entre 30 000 et 45 000 Da.⁵⁶

1.3.2.2. Gluténine

Les protéines polymères de la gluténine sont divisées en sous-unités de HPM et de BPM. Les sous-unités de HPM représentent environ 12 % de la protéine totale du gluten. Leur taille (PM > 100 000 Da) et leur capacité à former un réseau intermoléculaire confèrent à la charpente du gluten sa structure. Ainsi, ce sont les sous-unités de HPM qui sont largement responsables de la fourniture des propriétés viscoélastiques du gluten. Les Gluténines BPM restantes sont des protéines polymériques dont la composition en AA et la structure sont similaires à celles des α/β - et γ gliadines, avec un PM légèrement plus élevé de 45 000 Da. Mais leur capacité à former des liaisons disulfures intermoléculaires entre elles et/ou avec les gluténines HPM, est importante pour la formation du macropolymère de gluténine.⁵⁶

1.4. Comment le Gluten est-il préparé ?

Le gluten a été préparé pour la première fois à partir de la farine il y a près de 300 ans par l'italien « Beccari »⁵³ qui avait réalisé une simple expérience de lavage à l'eau de la farine de blé. Cette découverte, qui pouvait être facilement reproduite dans la cuisine familiale, est devenue la base d'une importante industrie céréalière, qui utilise des millions de tonnes de blé par an où le processus commercial est essentiellement une répétition efficace de l'expérience de Beccari. Cependant, la plupart des exploitations commerciales d'aujourd'hui utilisent des variantes de ce qu'on appelle le procédé « Batter » ou celui du procédé Martin⁵⁶. **(Figure 20)**

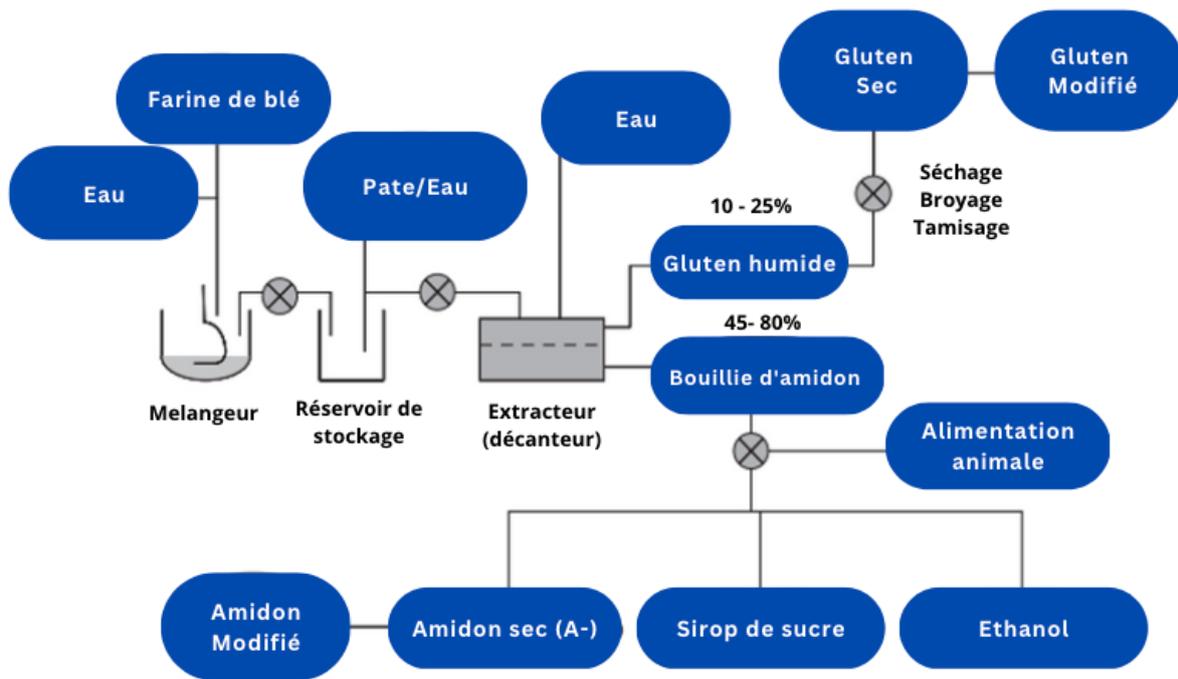


Figure 20 : Schéma d'un procédé de séparation et de production de gluten et d'amidon

1.4.1. Procédé Martin

Dans le procédé Martin, la pâte de blé est lavée à l'eau pendant qu'elle passe dans un agitateur cylindrique culbutant, de sorte que l'amidon se détache de la pâte, tandis que la teneur en protéines augmente dans la pâte restante. Cette pâte est alors déplacée le long du cylindre par une action de culbutage, tandis que l'amidon passe par de petits trous dans la paroi, laissant la masse protéique à l'intérieur qui va recevoir un lavage supplémentaire jusqu'à ce qu'elle tombe à la fin.⁵⁶

1.4.2. Procédé appelé « Batter Process »

Ce procédé consiste à préparer une suspension épaisse de farine. Pendant plusieurs heures d'agitation, l'amidon se sépare du gluten, de sorte que lorsque le mélange passe sur un tamis fin, les granules d'amidon se séparent du gluten qui est retenu sur le tamis. Un lavage ultérieur de ce gluten permet d'éliminer davantage d'amidon, de manière similaire au procédé Martin.⁵⁶

Le procédé Martin est un procédé continu, tandis que la nature de ce procédé le rend plus adapté à un fonctionnement par lots.⁵³

1.4.3. Autres procédés

La plupart des opérateurs commerciaux utilise l'une ou l'autre des méthodes précédentes avec des modifications, mais de nombreux autres procédés ont été proposés pour la production de gluten. Même si la plupart n'a pas dépassé le stade de la curiosité en laboratoire, d'autres, comme le procédé Alfa Laval/Raisio, ont été appliqués dans des installations de production à grande échelle. La base de ces autres procédés varie, et certains utilisent des techniques centrifuges, qui peuvent impliquer soit des centrifugeuses industrielles conventionnelles, soit des hydrocyclones pour séparer l'amidon des protéines. De nombreux opérateurs utilisent ces hydrocyclones pour nettoyer l'amidon et, dans certains cas, pour séparer l'amidon et les protéines ou la séparation proprement dite de l'amidon et du gluten (**Figure 21**).⁵³



*Figure 21 : Gluten préparé par procédé commercial*⁵³

1.5. Caractéristiques du « Gluten »

La possibilité d'obtenir du gluten sous une forme relativement pure et dont la fonctionnalité est conservée par un procédé aussi simple est due aux différentes propriétés uniques du « gluten » qui sont ^{53,56} :

1.5.1. Solubilité

Les protéines du gluten (principalement Gliadine/Gluténine) sont insolubles dans l'eau et sont associées par de fortes liaisons covalentes et non covalentes qui permettent à la fraction entière de former une masse viscoélastique cohésive. Par ailleurs, la gliadine peut être solubilisée dans de l'éthanol à 70 %, ce qui constitue l'une des étapes du fractionnement des protéines du blé selon Osborne. Le résidu après cette extraction est considéré comme de la gluténine. La gliadine et la gluténine peuvent aussi toutes deux être solubilisées dans une certaine mesure par l'utilisation de conditions acides. En contrôlant soigneusement le pH, le gluten peut être séparé en un certain nombre de fractions. La re-précipitation par ajustement du pH, ou par séchage direct de la solution acide, donne des produits qui conservent leurs propriétés fonctionnelles.

1.5.2. Capacité de rétention d'eau

Le gluten vital peut absorber 1,5 à 2 fois son propre poids en eau. La capacité du gluten à absorber rapidement l'eau et à la retenir se traduit par un rendement accru et une durée de conservation prolongée pour les systèmes alimentaires dans lesquels il est incorporé. Lorsqu'elles sont mélangées à de l'eau, les protéines du gluten sont réhydratées et forment un gel solide ressemblant à du caoutchouc.

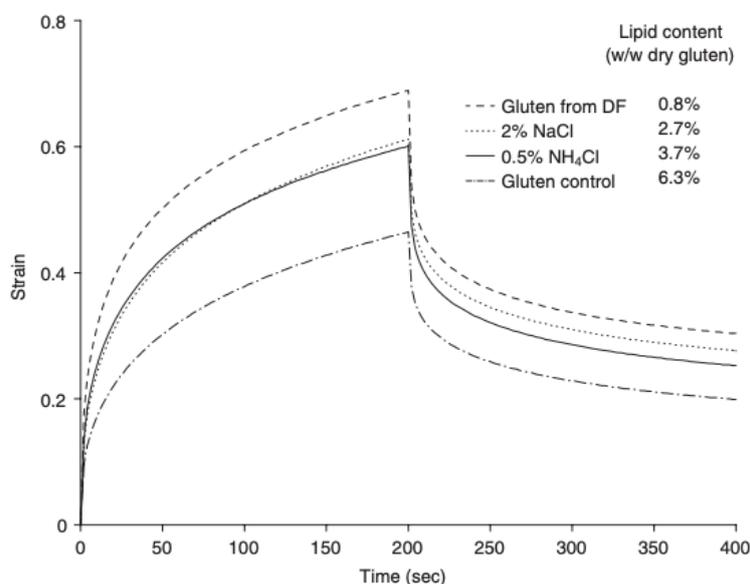


Figure 22 : Propriétés rhéologiques du gluten influencées par le sel pendant le traitement

1.5.3. Viscoélasticité

Les propriétés rhéologiques sont à la base des utilisations fonctionnelles du gluten vital et le distinguent de toutes les autres protéines végétales disponibles dans le commerce. Le comportement viscoélastique du gluten de blé hydraté est largement dû à sa faible teneur en résidus d'AA chargés. Les molécules de protéines sont capables de s'associer étroitement entre elles et de résister à la dispersion. Les Gluténines sont responsables de l'élasticité⁵⁷, tandis que les Gliadines contribuent aux propriétés visqueuses et à l'extensibilité⁵. Ce sont ces propriétés qui permettent de fabriquer des pains, des gâteaux, des biscuits et des nouilles à partir de pâtes de farine de blé. À l'état humide, les molécules de protéines forment une matrice cohésive. Cette matrice est élastique, ce qui lui permet de s'étirer et de se dilater. Dans les pâtes aérées, cette élasticité permet l'expansion des bulles de gaz qui produisent la texture du pain et des gâteaux. Si la matrice de gluten dans la pâte d'origine est trop faible, ou si la teneur en protéines est insuffisante pour former une matrice efficace, les bulles se dilatent au-delà de la limite élastique et éclatent, réduisant le volume global du produit de boulangerie. Dans de tels cas, l'enrichissement en gluten est essentiel pour une production satisfaisante de produits de boulangerie.

1.5.4. Rétention de Gaz

Les protéines de gluten permettent la formation d'une pâte viscoélastique cohésive capable de retenir les gaz⁵ produits pendant la fermentation et la montée au four, ce qui donne la structure typique de mousse ouverte et fixe du pain après la cuisson.

1.5.5. Propriétés liantes et épaississantes

Le gluten est très utilisé comme agent liant et épaississant dans certaines préparations. Il est ainsi retrouvé comme additif dans plusieurs aliments.⁵⁸

1.5.6. Panification

Le gluten est indispensable à la fabrication du pain. La farine contient normalement 10 à 12% de protéine ; si elle n'en contient pas assez, le pain n'a pas assez de volume et sa mie est irrégulière⁵⁹. La qualité boulangère de la farine de blé va donc dépendre à la fois de la quantité

et de la qualité de ses protéines de gluten. Les proportions relatives de gliadine et de gluténine présentes dans la pâte affectent les propriétés physiques de la pâte, une proportion relative plus élevée de gluténine conférant une plus grande résistance à la pâte. En raison de leur capacité à polymériser de manière importante par le biais de réactions d'échange, qui se produisent pendant la formation de la pâte, les gluténines contribuent à l'élasticité de la pâte.⁵

1.5.7. Saveur

Le gluten vital présente une note de saveur décrite comme "fade" ou "légèrement blé". La saveur du blé est largement acceptée et le gluten de froment s'intègre parfaitement dans tous les produits à base de céréales. Le mélange du gluten de blé avec d'autres protéines alimentaires qui possèdent une saveur caractéristique peut améliorer la saveur totale. Par exemple, les mélanges soja/gluten de blé sont utilisés pour les protéines végétales texturées. En outre, le mélange avec le soja, qui a une teneur élevée en lysine, dans un rapport approprié, peut améliorer de manière synergique la valeur nutritionnelle par rapport à celle des deux protéines seules. Le gluten de blé peut aussi souffrir de saveurs désagréables, en particulier de rancissement, causé par l'oxydation des lipides, s'il est mélangé à d'autres protéines et s'il n'est pas produit et stocké correctement. Ainsi, une faible teneur en lipides dans le gluten est également importante pour réduire les notes de blé ou d'odeur désagréable, en particulier pour les applications non céréaliers.

1.6. Modification du gluten pour de nouvelles propriétés fonctionnelles

En raison de sa faible solubilité dans l'eau, le gluten vital possède de mauvaises propriétés moussantes et émulsifiantes. Pour y remédier, plusieurs approches existent, dont nous pouvons citer les suivantes ⁵⁶ :

1.6.1. La Désamidation

La désamidation est l'une des approches qui peut être utilisée pour améliorer la solubilité du gluten. Elle peut être obtenue par un traitement acide ou alcalin. L'élimination du groupe amide des résidus de glutamine (pour former l'acide carboxylique correspondant, l'acide glutamique) modifie la conformation structurelle de la protéine et augmente sa charge de surface, ce qui

accroît sa solubilité à pH neutre. Le gluten désamidé est facilement dispersable, ce qui permet de l'utiliser dans les aliments pour l'émulsification ou la stabilisation de la mousse. En raison de sa structure unique conservée lors de l'adsorption à l'interface huile/eau, le gluten désamidé confère aux émulsions une stabilité interfaciale supérieure contre la coalescence des gouttelettes et le réchauffement. Il peut être aussi utilisé de diverses manières, par exemple pour conférer des propriétés de liaison à l'eau et d'émulsification aux produits carnés, pour apporter des avantages nutritionnels aux boissons sportives et aux compléments médicaux, pour imiter les fonctions des protéines laitières dans des produits tels que le blanchisseur de café et le lait de veau, comme substitut du lait dans les applications de boulangerie.

1.6.2. L'Hydrolyse enzymatique

La solubilité du gluten peut également être améliorée par hydrolyse enzymatique des liaisons peptidiques, réduisant ainsi la taille des chaînes polypeptidiques. Les enzymes commerciales appropriées comprennent : la papaïne, la bromélaïne, la trypsine, et certaines protéases relativement nouvelles comme l'alcalase, la protamex et la neutrase, etc. Ces préparations de gluten solubilisées par voie enzymatique présentent de nombreuses propriétés du gluten désamidé chimiquement, telles que la stabilité de la mousse et la formation d'émulsions. Cependant, contrairement au gluten désamidé chimiquement, le gluten solubilisé enzymatiquement a des effets bénéfiques sur les propriétés de la pâte parce que les peptides peuvent former des interactions covalentes et non covalentes avec le gluten natif dans la pâte. Par exemple, l'addition de gluten solubilisé enzymatiquement à des niveaux de 1-2% peut réduire les temps de mélange de la pâte par des quantités similaires à celles obtenues par l'addition de produits chimiques tels que la cystéine et l'acide ascorbique qui sont souvent utilisés commercialement pour améliorer le volume du pain.

1.6.3. Autres modifications possibles

Une troisième approche de la modification des protéines du gluten est l'utilisation de moyens physiques, tels que le traitement thermique, la texturation par extrusion ou encore le traitement à haute pression.

L'hydratation des brins fibreux donne l'apparence laminée et flasque du gluten de blé texturé. La variation de pression modifie le gluten, qui devient soit plus liquide à une pression relativement faible (200 MPa), soit plus solide lorsque la pression était augmentée à 800 MPa.

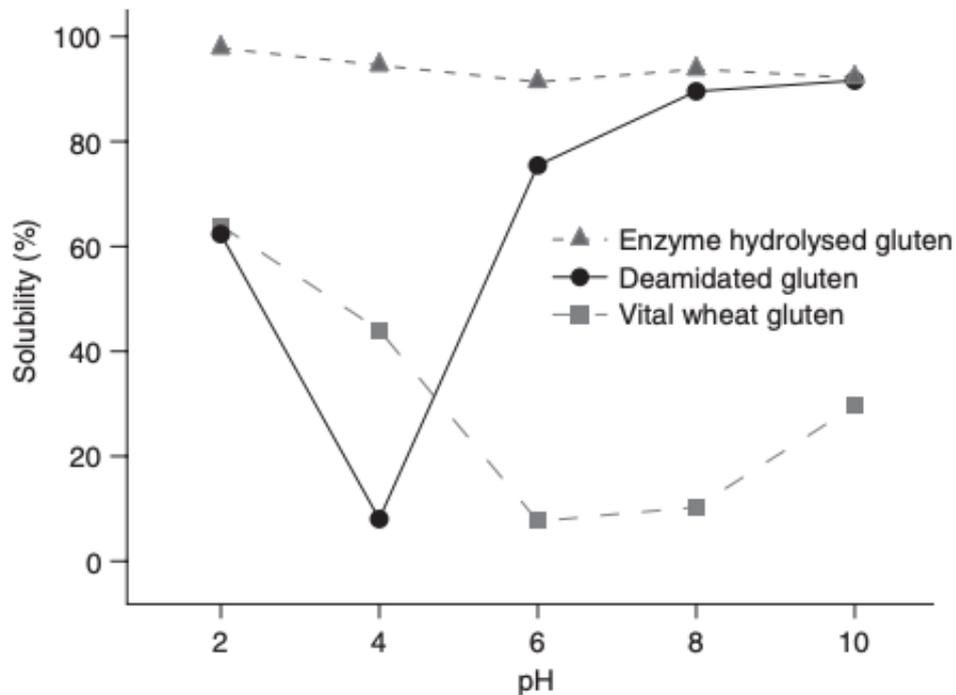


Figure 23 : Comparaison de la solubilité du gluten de blé vital, du gluten modifié chimiquement à différents pH

1.7. Utilisations et Applications du « Gluten »

De par ses nombreuses propriétés citées précédemment, le gluten peut avoir plusieurs utilisations. Parmi les plus courantes, nous retrouvons, sans s'y limiter, son usage dans les industries de la meunerie, de la boulangerie, des céréales, de la viande, des aliments pour animaux domestiques et des aliments commerciaux pour animaux (**Tableau 6**).

Utilisations	Amérique du nord (%)	Europe (%)	Australie (%)	Japon (%)	Total mondial (%)
Meunerie/enrichissement de la farine	2	41	8	-	14
Cuisson	70	45	45	10	63
Nouilles	-	-	-	10	-
Céréales pour petit-déjeuner	12	2	12	-	2
Analogues de viandes	4	1	9	30*	5
Viande transformée	1	-	-	30	4
Aliments pour animaux	8	8	5	-	4
Autre	3	2	3	20	8

*Comprend le gluten utilisé pour les produits de poisson synthétiques

Tableau 6 : Utilisation du gluten de froment vital dans différentes régions du monde (en % approximatif de l'utilisation totale pour la région) et total dans le monde⁵⁶

Il est aussi nécessaire de rappeler que les propriétés structurelles et fonctionnelles uniques du gluten de blé sont de plus en plus connues, celui-ci a le potentiel pour une diversité croissante d'application.

1.7.1. Industrie Agro-Alimentaire

Le gluten est très présent dans les produits industriels (plus de 70% en contiennent), soit sous forme de liant et épaississant dans certaines préparations, soit parfois sous forme de contamination croisée⁶⁰. Parmi ses usages en industrie agro-alimentaire, nous distinguons⁵⁶ :

+ **Enrichissement des farines et produits de boulangerie** : le gluten peut être utilisé pour fortifier les farines dont la teneur en protéines est inférieure à celle souhaitée afin de compléter les blés locaux à faible teneur en protéines et d'améliorer la qualité des farines pour qu'elles soient égales à celles dont la teneur en protéines est plus élevée. Le gluten peut également être employé pour renforcer la croûte de la pizza, ce qui permet de produire des croûtes fines et épaisses à partir de la même farine. L'incorporation de gluten donne du corps et de la mâche à la croûte en réduisant le transfert d'humidité de la sauce à la croûte.

+ **Céréales pour petit-déjeuner** : l'une des premières utilisations du gluten séché à la chaleur a été la production des céréales pour petit-déjeuner. Le gluten de blé fournit non seulement la protéine souhaitable pour les allégations nutritionnelles, mais il aide également à lier les composants d'enrichissement en vitamines et minéraux à la céréale ou au grain en cours de traitement tout en contribuant à la résistance de la texture des céréales en flocons. Les céréales pour petit-déjeuner enrichies en gluten de blé ont été largement acceptées par les consommateurs car elles sont très savoureuses, nutritives et d'une texture croustillante, notamment lorsqu'elles sont consommées avec du lait.

+ **Pâtes et nouilles** : comme dans le cas des produits de boulangerie, le gluten peut être *ajouté à la farine de protéines inférieures* pour la production de pâtes et de nouilles. Bien que le blé dur soit préféré pour les pâtes, en raison de sa teneur élevée en protéines et de sa couleur, d'autres farines plus disponibles peuvent être utilisées efficacement si l'on y ajoute du gluten de blé. Il peut réduire la perte à la cuisson et le caractère collant des pâtes et nouilles cuites, assurer une bonne fermeté à la cuisson, augmenter la résistance à la rupture et améliorer la tolérance à la chaleur des produits en conserve. Les nouilles japonaises de type « udon » sont normalement fabriquées à partir de farine de blé à haute teneur en gluten, similaire à la farine de pain.

+ **Produits transformés à base de viande, de volaille et de poisson** : l'une des propriétés recherchées du gluten est sa capacité à lier les graisses et l'eau tout en augmentant la teneur en protéines. Le gluten améliore l'utilisation des viandes de bœuf, de porc et d'agneau par un processus de restructuration, qui transforme les morceaux de viande fraîche moins désirables en produits de type steak plus appétissants. Le gluten s'est également révélé être un liant satisfaisant pour les morceaux de viande de dinde en raison de sa capacité à produire des pains intacts présentant de bonnes qualités de tranchage. Dans les produits carnés transformés, le gluten est un excellent liant pour les rouleaux de volaille, les jambons "intégraux" en conserve et d'autres produits non spécifiques de type pain, où il améliore également les caractéristiques de tranchage et minimise les pertes de cuisson pendant le traitement.

+ **Aliments végétariens texturés, analogues de viande et de fromage** : l'une des principales utilisations du gluten dans les aliments non boulangers est le remplacement de la viande dans les aliments végétariens et la production d'analogues d'aliments coûteux tels que les fruits de mer et la chair de crabe, notamment au Japon. En raison de la préoccupation croissante pour la santé et la sécurité alimentaire, un nombre croissant de consommateurs recherche des alternatives sans viande. Le gluten de blé humide pur peut être assaisonné, façonné et cuit en boulettes de viande et en steaks. Le gluten agit également comme un liant et fournit une structure semblable à celle de la viande dans les " hamburgers végétaux ". Les propriétés viscoélastiques du gluten peuvent être utilisées pour préparer du fromage synthétique ayant la texture et la qualité gustative caractéristiques du fromage naturel. Le gluten, seul ou en combinaison avec des protéines de soja, a été utilisé pour remplacer environ 30 % du caséinate de sodium, plus coûteux, utilisé dans les produits d'imitation du fromage.

+ **Aliments traditionnels asiatiques/chinois** : l'une des utilisations les plus populaires du gluten de blé se trouve au Japon et en Chine, ainsi que dans les cuisines d'autres nations d'Asie de l'Est et du Sud-Est. Dans la cuisine traditionnelle chinoise Miàn jīn, la boule de gluten de blé est frite avant d'être cuite, ce qui lui confère une croûte croustillante qui met en valeur la texture du gluten. Le simili-canard est aussi un autre exemple courant d'utilisation du gluten de blé. Le gluten de blé peut être également une alternative aux substituts de viande à base de soja, comme le tofu. Le gluten est également utilisé pour préparer des extenseurs de sauce de soja et pour fabriquer du glutamate de sodium mono. La forte teneur en glutamine du gluten en fait une matière première idéale pour ce dernier produit.

1.7.2. Industrie des aliments pour animaux et de compagnie aquaculture

L'industrie des aliments pour animaux domestiques est le 2ème plus grand utilisateur de gluten de blé. Il y'a une utilisation croissante du gluten dans l'alimentation de l'aquaculture. Les granulés riches en protéines et en lipides utilisés pour les poissons et les crevettes d'élevage sont traditionnellement fabriqués en partie à partir de petites espèces osseuses qui ne sont généralement pas utilisées pour la consommation humaine. Cependant, le coût relativement élevé de la farine et de l'huile de poisson et la pression croissante pour réduire la dépendance à

l'égard des ressources marines ont incité les fabricants d'aliments pour animaux et les producteurs de fruits de mer à rechercher des aliments de substitution. Les propriétés adhésives du gluten permettent de lier les aliments sous forme de pellets ou de granulés couramment utilisés. Son insolubilité dans l'eau réduit la dégradation des granulés et ses propriétés viscoélastiques peuvent donner une texture moelleuse, préférable à celle des granulés extrêmement durs. Il apporte également une valeur nutritionnelle à un faible coût. Le gluten et le gluten modifié ont également été utilisés dans les substituts du lait de veau. En raison de la variabilité du prix de la poudre de lait écrémé, certaines protéines végétales sont considérées comme une source alternative de protéines pour fournir les acides aminés nécessaires aux jeunes veaux. Le gluten a été par ailleurs employé dans des poudres remplies de graisse pour nourrir les porcelets.⁵⁶

Une autre application courante du gluten dans les aliments pour animaux de compagnie est celle de liant pour les viandes reformées et les morceaux de viande, où ses propriétés d'absorption d'eau et de liaison aux graisses peuvent améliorer les rendements et la qualité. Les morceaux de viande sont fabriqués à partir de viandes émulsionnées dans lesquelles une petite quantité de gluten de blé est ajoutée pour aider à lier la viande pendant le processus de cuisson. Cela donne aux morceaux de viande la force de conserver leur forme pendant le traitement et l'autoclavage. Non seulement le gluten lie les morceaux de viande crue et cuite, mais il absorbe également les jus naturels de la viande qui seraient autrement perdus pendant le processus de cuisson.⁵⁶

1.7.3. Autres utilisations

Outre son utilisation en tant qu'ingrédient alimentaire riche en protéines, le gluten a également été largement utilisé dans des **applications non alimentaires**, à savoir ^{56, 61} :

+ **Les films, les plastiques et les adhésifs** : le gluten est utilisé depuis des années dans la recherche pour développer des plastiques biodégradables destinés à la conservation des aliments et à d'autres utilisations, en tant qu'alternative aux plastiques à base de pétrole. La thermoplasticité et les bonnes propriétés filmogènes du gluten peuvent être utilisées pour produire des adhésifs naturels. Il a donc la capacité de fournir des films qui protègent les

aliments ou les composants alimentaires des interactions avec l'environnement car ils peuvent servir de barrières au transfert de masse (par exemple, oxygène, vapeur d'eau, humidité, arôme, lipides). Ainsi, un blé inadapté à la panification ou à la pâtisserie ou encore le gluten de qualité inférieure peuvent être utilisés sans problème pour la préparation de films plastiques.

+ **Autres nouveaux usages potentiels** : Il existe également un certain nombre d'autres applications nouvelles et potentielles. Par exemple :

- Les propriétés adhésives du gluten le rendent utile dans les bandages médicaux et les rubans adhésifs sensibles à la pression.
- Sa réactivité le rend utile pour lier les métaux lourds dans les procédés industriels, enlever l'encre des vieux papiers ou solidifier les huiles usées ;
- L'hydrophobie et l'(in)solubilité du gluten offrent un potentiel pour l'encapsulation à libération lente d'agents de contrôle des parasites ou des mauvaises herbes.

Les peptides du gluten peuvent également être utiles dans les cosmétiques, les lotions et les préparations capillaires telles que :

- **Les produits de soins de la peau (pour raffermir et hydrater la peau)**
- **Les résines biodégradables**
- **Certains produits de soins personnels.**

1.8. Aliments courants connus pour contenir du gluten

Le gluten est très souvent présent dans de très nombreux plats préparés artisanalement ou industriellement. Sa présence peut être retrouvée dans certains produits dans lesquels nous ne l'aurions pas suspectée. Nous pouvons donc en trouver dans les produits ci-après ⁶² :

- **Pâtes** : raviolis, quenelles, couscous et gnocchis
- **Nouilles** : ramen, udon, soba (ceux faits avec seulement un pourcentage de farine de sarrasin), chow mein et nouilles aux œufs.

Remarque : les nouilles de riz et les nouilles aux haricots mungo sont sans gluten

- **Pains et Viennoiseries** : croissants, pita, naan, bagels, pains plats, petits pains..
- **Craquelins** : bretzels, poisson rouge, biscuits Graham

- **Produits de boulangerie** : gâteaux, biscuits, pâtes à tarte, brownies
- **Céréales et Granola** : les flocons de maïs et les bouffées de riz contiennent souvent de l'extrait/arôme de malt, le granola est souvent fait avec de l'avoine ordinaire, pas de l'avoine sans gluten
- **Aliments du petit-déjeuner** : crêpes, gaufres, pain doré, crêpes et biscuits.
- **Mélanges pour panure et panure** : chapelure panko
- **Croûtons** : farces, vinaigrettes
- **Sauces (beaucoup utilisent de la farine de blé comme épaississant)** : sauce soja traditionnelle, sauces à la crème faites avec un roux
- **Tortillas de blé**
- **Bière et toutes les boissons maltées** (sauf si explicitement sans gluten)
- **La levure de bière**
- **Toute autre chose qui utilise de la "farine de blé" comme ingrédient**

Les autres aliments **pouvant contenir du gluten** et qui par conséquent **doivent être vérifiés** en lisant l'étiquette ou en vérifiant auprès du fabricant/du personnel de cuisine :

- **Barres énergétiques/barres granola** : certaines barres peuvent contenir du blé comme ingrédient, et la plupart utilise de l'avoine qui n'est pas toujours sans gluten
- **Frites** : la pâte contenant de la farine de blé ou au contact croisé des friteuses
- **Croustille** : certains assaisonnements pour croustilles peuvent contenir du vinaigre de malt ou de l'amidon de blé
- **Viandes transformées**
- **Bonbons et barres chocolatées**
- **Soupe** : une attention particulière est requise aux soupes à base de crème, qui contiennent de la farine comme épaississant. De nombreuses soupes contiennent également de l'orge
- **Les croustilles multigrains ou « artisanales » ou les tortillas** qui ne sont pas entièrement à base de maïs peuvent contenir un ingrédient à base de blé
- **Vinaigrettes et marinades** : peuvent contenir du vinaigre de malt, de la sauce soja, de la farine

- **L'amidon ou la dextrine** : s'ils se trouvent sur un produit de viande ou de volaille, peuvent provenir de n'importe quelle céréale, y compris le blé.
- **Sirop de riz brun** : peut être fait avec des enzymes d'orge
- **Substituts de viande à base de seitan (gluten de blé)** : tels que les hamburgers végétariens, les saucisses végétariennes, les imitations de bacon, les imitations de fruits de mer.

Remarque : le tofu est normalement sans gluten mais il faut accorder une attention particulière aux marinades de sauce soja et au contact croisé lorsqu'un malade mange au restaurant, en particulier lorsque le tofu est frit)

- **Sauce soja** (bien que le tamari sans blé soit sans gluten)
- **Volaille auto-arrosante et Viandes pré-assaisonnées**
- **Garniture de gâteau au fromage** : certaines recettes incluent de la farine de blé
- **Œufs servis dans les restaurants** : certains restaurants mettent de la pâte à crêpes dans leurs œufs brouillés et leurs omelettes, mais seuls, les œufs sont naturellement sans gluten
- **Boissons distillées et vinaigres.**

Un tableau récapitulatif (**Tableau 7**) de la **CREGG (Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastro-Entérologie)** est proposé pour aider les professionnels de santé à éduquer leurs patients au RSG afin de dépister sa présence dans les aliments et à trouver les bons produits dans les magasins spécialisés et sur internet⁶³:

<p>AUTORISÉS (ne contiennent pas de GLUTEN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Acidifiants • Agar-agar • Alginates • Amidon (sans autre précision) • Amidon modifié • Amidon transformé • Antioxygènes • Arômes • Arôme de malt • Bétacarotène • Carraghénanes • Collagène • Colorants • Conservateurs • Dextrines , Dextrose • Émulsifiants • Exhausteurs de goût • Extrait de levure • Extrait de malt • Extrait d'algues • Farine de guar et de caroube • Fécula de pommes de terre • Ferments lactiques • Fructose • Gélatine alimentaire • Glucose et Sirop de Glucose • Glutamate • Gomme arabique • Gomme de guar • Gomme de xanthane • Gomme d'acacia • Graisse animale • Graisse végétale • Inuline, Lécithine • Maltodextrines • Oligofructose • Pectine • Polyols • Polydextrose • Quinoa • Sarrasin ou blé noir, stabilisants
<p>INTERDITS (contiennent du GLUTEN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amidon de blé • Amidon issu des céréales interdites • Acides aminés végétaux • Assaisonnement (sans autre précision) • Avoine • Blé ou froment • Épeautre (blé ancestral) • Fécula de blé • Fécula (sans autre précision) • Gélifiants non précisés • Kamut® (blé ancestral) • Malt • Matières amylacées • Orge • Pain azyne (farine de blé non levée) • Polypeptides • Protéines végétales • Seigle • Triticale (hybride de blé et de seigle) • Gruau • Liant protéinique

Tableau 7 : Aliments autorisés et interdits proposés par la CREG dans le cadre d'un RSG⁶³

2. QUANTIFICATION DU GLUTEN

Au fil des années, plusieurs méthodes de détection et de quantification du gluten ont été développées. Ces procédures peuvent être classées en 3 types : **génomiques**, **protéomiques** et **immunologiques**⁶⁴. Cependant avant de procéder à l'analyse proprement dite, une étape d'**extraction** du gluten de l'aliment à analyser est nécessaire.

2.1. Extraction du gluten

La complexité du gluten et des matrices alimentaires contenant du gluten peut poser des défis analytiques considérables. Les protéines de gluten natif se caractérisent par leur insolubilité dans l'eau ou les solutions salines, leur PM élevé, leurs propriétés de surface hétérogènes, leurs liaisons disulfure inter- et intramoléculaires et leur stabilité limitée une fois solubilisées. En revanche, le gluten partiellement hydrolysé est soluble dans l'eau ou les solutions salines et alcooliques aqueuses.⁶⁵

2.1.1. Extraction à l'alcool aqueux

Le solvant le plus couramment utilisé dans les méthodes de détection du gluten est l'alcool aqueux (éthanol à 60 % ou propanol à 50 %), qui extrait principalement la fraction prolamine de matières non transformées telles que les farines. Cependant, l'alcool aqueux ne suffit pas à solubiliser les prolamines des matières transformées, car les glutélines et les autres prolamines s'agrègent par la formation de liaisons disulfures inter-chaînes induite par la chaleur, c'est pourquoi des agents réducteurs tels que le 2-mercaptoéthanol ou la tris(2-carboxyéthyl)-phosphine (TCEP) (pour la rupture des liaisons disulfures) et des agents désagrégeant tels que la guanidine ou le dodécylsulfate de sodium (SDS) (pour une meilleure solubilité) sont utilisés en combinaison avec des alcools aqueux pour extraire les prolamines et les glutélines des matières premières et transformées.⁶⁵

2.1.2. Extraction à l'aide du Cocktail de Mendez

Il s'agit d'une extraction à 50° C avec un cocktail, qui contient du 2-mercaptoéthanol et de la guanidine dans un tampon phosphate qui fait partie de la méthode ELISA R5 en sandwich.

Des combinaisons de 2-mercaptoéthanol et de SDS de TCEP et de guanidine, ou de TCEP et de l'agent tensioactif anionique N-lauroyl-sarcosine dans un tampon phosphate, la solution d'extraction universelle de prolamine et de glutéline (UPEX) se sont avérées appropriées pour l'extraction des protéines et des peptides de gluten de divers échantillons alimentaires.⁶⁵

2.1.3. Étapes supplémentaires selon la matrice alimentaire

En fonction de la matrice alimentaire, des étapes supplémentaires peuvent être nécessaires. Le dégraissage à l'hexane n'est recommandé que pour les produits contenant plus de 10 % de matières grasses. Pour les produits contenant des quantités élevées de polyphénols, il peut être nécessaire d'ajouter de la gélatine de poisson et/ou du polyvinylpyrrolidone, ou de la poudre de lait écrémé à la solution d'extraction pour perturber les interactions protéine de gluten-polyphénol. La compatibilité du solvant d'extraction avec la procédure analytique ultérieure doit évidemment être vérifiée pour chaque procédure.⁶⁵

2.2. Méthodes immunologiques

Les méthodes immunologiques utilisent un anticorps spécifique pour détecter l'antigène, qui est la substance à déterminer, par exemple les protéines ou les peptides du gluten. Les tests ELISA sont recommandés par le Codex (Comité du Codex sur les méthodes d'analyse et d'échantillonnage, 2015) et sont donc le plus souvent employés pour l'analyse du gluten.⁶⁵

2.2.1. Test ELISA

Les tests ELISA sont basés sur des anticorps de détection qui sont liés de manière covalente à une enzyme qui peut générer un produit coloré, chimio-luminescent ou fluorescent pour la mesure. (Figure 24). Il existe (2) principes d'ELISA : dits « sandwich » et « compétitif » qui peuvent être appliqués pour l'analyse du gluten.⁶⁵

2.2.1.1. Dans l'ELISA « sandwich » :

La plaque est recouverte d'une quantité connue d'anticorps de capture et les sites de liaison non spécifiques à la surface sont bloqués. Ensuite, l'échantillon contenant l'antigène est appliqué et le complexe antigène/anticorps est formé. **(Étape 1)**

Après élimination de l'excès d'antigène par lavage, l'anticorps de détection marqué par une enzyme indicatrice est ajouté et se lie à un second site de liaison de l'antigène. L'antigène est ainsi "pris en sandwich" entre l'anticorps de capture et l'anticorps de détection. **(Étape 2)**

Les anticorps de détection non liés sont éliminés par lavage, puis nous ajoutons le substrat enzymatique qui se transforme en un produit coloré dont l'absorbance peut être mesurée dans un lecteur de plaques. **(Étape 3)**

L'absorbance mesurée est directement proportionnelle à la concentration d'antigène dans l'extrait d'échantillon, qui peut être calculée à partir de la courbe d'étalonnage utilisant une protéine de référence du gluten. Étant donné que l'antigène doit avoir **2 sites de liaison** séparés dans l'espace pour l'**Ac de capture** et l'**Ac de détection**, le test ELISA sandwich ne convient qu'aux antigènes de grande taille tels que les protéines de gluten intactes. Cette exigence le rend inapproprié pour l'analyse du gluten dans les produits contenant du gluten partiellement hydrolysé, comme la bière, les produits à base de levain ou les extraits de malt, car ces peptides de gluten peuvent n'avoir plus qu'un seul site de liaison.

2.2.1.2. Dans le test ELISA compétitif :

Il est aussi bien utilisé pour les protéines intactes que pour les antigènes plus petits (peptides de gluten), car il ne nécessite qu'un seul site de liaison. Une quantité connue d'antigène est immobilisée sur la surface de la plaque de micro-titration. L'échantillon contenant l'antigène et une quantité limitée et constante d'anticorps « marqué enzymatiquement » sont ajoutés simultanément dans le puits.

+ **Étape 1** : pendant l'incubation, les antigènes immobilisés et libres sont en compétition pour les sites de liaison des anticorps.

+ **Étape 2** : si l'échantillon contient plus d'antigènes, moins d'anticorps seront liés aux antigènes immobilisés. Les anticorps non liés, les antigènes et les complexes antigène/anticorps sont éliminés par lavage. Après addition du substrat enzymatique, un produit coloré est formé. Dans ce cas, l'absorbance mesurée est inversement proportionnelle à la concentration d'antigènes dans l'extrait d'échantillon. Là encore, une courbe d'étalonnage avec un peptide du gluten ou un mélange de peptides est utilisée pour calculer la concentration d'antigène dans l'extrait d'échantillon.

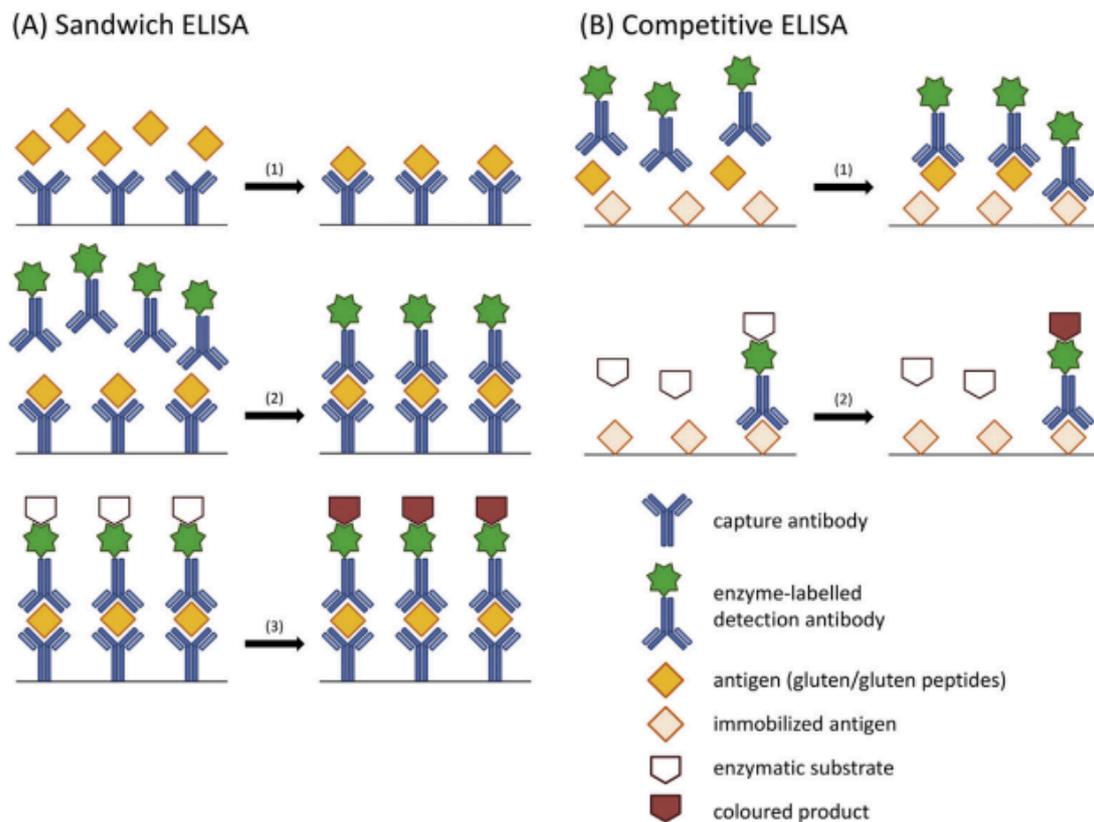


Figure 24 : Principe de la Méthode "ELISA" (A) Principe du Test ELISA « Sandwich » (B) Principe du Test ELISA « Compétitif »

2.2.1.3. Anticorps utilisés dans les kits de test ELISA pour la détection du gluten

Plusieurs anticorps spécifiques du gluten ou de la gliadine ont été mis au point mais la majorité des trousse de test ELISA disponibles dans le commerce pour la détection du gluten sont basées sur les **Anticorps Monoclonaux (AcM)** suivants ⁶⁵ :

+ **L'AcM de Skerritt** : dirigé **contre des u-gliadines thermostables**

+ **L'AcM R5** : reconnaît les **gliadines**, les **sécalines** et les **hordéines**, mais présente une réactivité limitée vis-à-vis des gluténines.

+ **AcM G12** : détecte les prolamines du blé, du seigle et de l'orge mais sa sensibilité contre les glutélines est faible.

+ **AcM a20** : le plus récemment développé, les gliadines, les sécalines et les hordéines sont reconnues par l'AcM a20, mais il existe peu d'informations sur les réactivités, notamment vis-à-vis de la fraction glutéline.

2.2.2. Bandelette pour l'analyse du gluten (Test Rapide)

Ce sont des tests immuno-chromatographiques, généralement disponibles en format « dipstick » à écoulement latéral, fournissent des résultats rapides et qualitatifs indiquant la présence ou l'absence de la substance à déterminer. L'extrait d'échantillon s'écoule le long de la bandelette par action capillaire et atteint une zone recouverte d'anticorps, où se forme une couleur indiquant la présence de gluten. Une ligne de contrôle confirme le bon fonctionnement de la bandelette. Ces dispositifs sont destinés aux tests par écouvillonnage de surfaces potentiellement contaminées et à la vérification de la contamination par le gluten de matières premières ou transformées après une extraction appropriée. Il existe actuellement des bandelettes ou des dispositifs à flux latéral basés sur les AcM R5, G12 et Skerritt, ainsi que sur divers AcM.⁶⁵

2.2.3. Immuno-capteurs

Les immuno-capteurs sont des dispositifs analytiques qui combinent un composant biologique (anticorps/antigène) avec un transducteur physico-chimique. L'interaction spécifique antigène/anticorps entraîne un changement physicochimique qui génère un signal en combinaison avec des molécules fluorescentes ou des enzymes. À l'avenir, les immuno-capteurs pourraient être des outils prometteurs pour la détection du gluten dans les aliments, car ils offrent des analyses conviviales, rentables, rapides, miniaturisées et sur site.⁶⁵

2.3. Méthodes basées sur la protéomique

Parmi les méthodes les plus utilisées pour la caractérisation des protéines des céréales, nous distinguons : la chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inversée ou par perméation de gel (RP- ou GP-HPLC) avec détection UV et l'électrophorèse sur gel. Si ces techniques de séparation unidimensionnelles sont efficaces pour l'analyse des profils de gluten dans les farines, elles sont inadéquates pour détecter les traces de gluten dans les matrices alimentaires complexes en raison de leur faible sélectivité et sensibilité.⁶⁵

Les approches protéomiques modernes combinent donc la séparation 2D à haute résolution (focalisation isoélectrique et électrophorèse sur gel de polyacrylamide SDS ou chromatographie) avec la spectrométrie de masse (MS) utilisant une ionisation douce telle que la désorption/ionisation laser assistée par matrice (MALDI) ou l'ionisation par électronébulisation (ESI) suivie d'une détection par temps de vol (TOF), par piège à ions ou par triple quadripôle. L'identification des protéines ou des peptides du gluten après une analyse MS nécessite une recherche approfondie dans des bases de données avec des outils puissants pour prédire les masses des protéines/peptides, les modèles isotopiques, les sites de clivage enzymatique et les modifications possibles (par exemple, glycosylation, oxydation, perte d'ammoniac).⁶⁵

2.3.1. MALDI-TOF

Le MALDI-TOF MS a été la première technique à être évaluée pour sa capacité à quantifier les protéines de gluten intactes dans les échantillons alimentaires sans recourir à des procédures immunologiques. Cependant, même avec une extraction en 2 étapes, la limite de détection la plus basse réalisable était de 100 mg de gliadine/kg. En raison de la sensibilité insuffisante, de la faible précision à des masses élevées, des effets de suppression dus à la complexité du mélange de protéines et de la perte de résolution et d'intensité après la modification thermique des gliadines, l'analyse MALDI-TOF MS n'est applicable que pour des mesures semi-quantitatives. Ces limitations peuvent être surmontées en couplant la séparation HPLC avec l'ionisation ESI et la détection par spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).⁶⁵

2.3.2. LC-MS/MS

Le flux de travail général pour l'identification et la quantification des peptides du gluten par LC-MS/MS est résumé dans la **Figure 25**.⁶⁵

Les points les plus importants à considérer sont :

- Extraction appropriée des protéines et des peptides de gluten de la matrice alimentaire
- Choix d'une enzyme appropriée pour la digestion du gluten
- Sélection de peptides marqueurs de gluten spécifiques
- Calibration pour permettre le calcul des teneurs en gluten sur la base de la concentration déterminée en peptides marqueurs de gluten.

En raison de leur grande sélectivité, de leur sensibilité, de leur polyvalence et de leur large applicabilité, y compris pour le gluten chauffé et hydrolysé, les méthodes LC-MS/MS sont l'approche non immunologique **la plus prometteuse** pour la quantification précise des traces de gluten afin de garantir la sécurité des aliments sans gluten pour les patients atteints de la MC. En outre, la LC-MS/MS permet la détection simultanée de plusieurs allergènes et du gluten dans les matrices alimentaires. Cependant, cette méthodologie n'a pas été largement utilisée en routine et n'est donc recommandée qu'en complément du test ELISA en cas de résultats contradictoires.⁶⁵

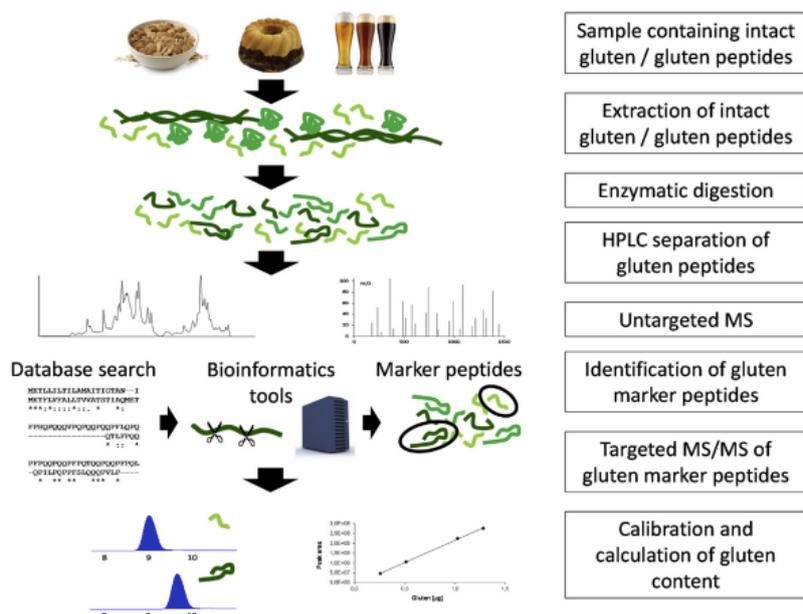


Figure 25 : Procédure générale pour l'identification et la quantification des peptides du gluten par LC-MS/MS

2.4. Méthodes basées sur la génomique (PCR)

Les méthodes basées sur la génomique ne ciblent pas les protéines du gluten elles-mêmes, mais plutôt **l'ADN ou l'ARN indiquant la présence de gluten**. La détection de l'ADN est plus sensible de plusieurs ordres de grandeur par rapport à l'analyse des protéines, car les fragments d'ADN peuvent être amplifiés par réaction en chaîne par polymérase (PCR). La spécificité du substrat est obtenue par l'utilisation de séquences oligo-nucléotidiques caractéristiques comme amorces pour l'amplification. La PCR en temps réel, utilisant des colorants fluorescents ou des sondes telles que TaqMan®, permet la détection et la vérification des séquences d'ADN cibles amplifiées. Le blé, le seigle, l'orge et l'avoine ont pu être distingués par PCR en temps réel.⁶⁵

2.5. Place actuelle de ces méthodes dans l'usage pratique

Les méthodes d'analyse actuellement employées dans la gestion de l'absence de gluten et les tests de conformité légale offrent la sensibilité requise pour respecter les limites de **20 mg de gluten/kg** recommandées par le Codex.⁶⁵

2.5.1. ELISA

Les ELISA sont les plus couramment utilisés. Ils sont appréciés pour leur spécificité, leur sensibilité et leur aptitude à l'analyse de routine. Cependant de nombreux défis subsistent avec les tests ELISA, tels que les influences de la matrice alimentaire et de l'historique du traitement, ainsi que la variabilité des résultats entre les différents kits de test ELISA.⁶⁵

2.5.2. PCR

La PCR peut être recommandée comme méthode de dépistage très sensible de la présence de blé, de seigle ou d'orge, complémentaire de l'ELISA. Le séquençage profond, efficace, précis et à haut débit de la variabilité génétique par le séquençage de nouvelle génération (NGS) peut être utilisé comme un outil de présélection pour classer les variétés de blé en fonction de leur phylogénie et de leur potentiel immunogène dans la MC. Toutefois, la PCR ne convient pas à la détection du gluten dans les échantillons hautement transformés ou hydrolysés tels que la bière, les sirops ou les extraits de malt, en raison de la dégradation massive de l'ADN.⁶⁵

2.5.3. Méthodes basées sur la Protéomique

Les méthodes basées sur la protéomique ont complété les méthodes immunologiques pour mieux comprendre les effets de la transformation sur le gluten et les protéines céréalières en général et pour fournir des informations détaillées sur la variété des céréales, les masses des protéines/peptides, les profils isotopiques, les sites de clivage enzymatique et les modifications éventuelles. Les méthodes LC-MS/MS sont les approches les plus prometteuses pour la quantification précise des traces de gluten afin de garantir la sécurité des aliments sans gluten pour les patients atteints de la MC, en raison de leur grande sélectivité, de leur sensibilité, de leur polyvalence et de leur large applicabilité également au gluten chauffé et hydrolysé. Cependant, en raison de l'équipement et de l'expertise coûteux qu'elles requièrent, ces méthodes n'ont pas été largement utilisées dans les analyses de routine, mais plutôt dans des laboratoires spécialisés et des instituts de recherche.⁶⁵

2.6. Innovation dans la détection du gluten

2.6.1. NIMA : Un capteur électronique de gluten portable

Afin de réduire le risque d'exposition au gluten, Nima Labs, une société américaine, a mis au point un capteur de gluten portable qui permet aux patients atteints de la MC de tester les aliments sur place avant de les consommer. NIMA est donc un détecteur de gluten portable commercial basé sur une bandelette immuno-chromatographique. L'appareil fournit une plateforme de test pour les personnes atteintes de MC afin qu'elles puissent effectuer leur propre analyse du gluten. L'appareil est portable, sensible et rapide, ne prenant que 2 à 3 min pour un résultat sous la forme d'un smiley LED (sans gluten) ou d'un grain de blé (contenant du gluten). Il a une manipulation d'échantillons entièrement intégrée à l'intérieur de capsules de test à usage unique, ce qui le rend attrayant pour le grand public, en particulier lorsqu'il envisage son utilisation dans un cadre tel qu'un restaurant. Le test est basé sur des anticorps du gluten dirigés contre un fragment toxique de la protéine, qui ont été immobilisés comme ligne de test de la bandelette test. Il s'agit d'un fragment largement considéré comme responsable des effets auto-immuns du gluten, sa détection est donc cruciale. La majorité des personnes cœliaques peuvent tolérer des niveaux de gluten jusqu'à 20 ppm, et le test détecte en dessous de ce niveau. Cependant, il faut considérer que si l'on analyse des grains entiers pour le gluten, la

contamination est localisée à des « points chauds » particuliers plutôt que d'être omniprésente dans l'ensemble de l'échantillon, ce qui pourrait entraîner des faux positifs/négatifs avec le capteur, il est donc nécessaire d'homogénéiser d'abord l'échantillon avant de tester.⁶⁶

2.6.1.1. Fonctionnement

Pour faire fonctionner l'appareil, l'utilisateur met des aliments hachés dans la capsule à usage unique. Une fois que la nourriture est à l'intérieur de la capsule, l'utilisateur tourne la tête de la capsule actionnant le mécanisme de broyage et homogénéisant la nourriture. La torsion finale du couvercle introduit l'homogénéat alimentaire dans le tampon d'extraction pré-contenu et un moteur rotatif interne agit comme une mini-centrifugeuse pour mélanger l'aliment et le tampon, solubilisant et extrayant tout gluten de l'aliment. Après quelques minutes, le capteur électronique déterminera s'il y a du gluten présent dans l'échantillon. Un algorithme convertit ensuite ces informations en icône de smiley pour les produits sans gluten ou en icône de blé pour les produits contenant du gluten.⁶⁶

2.6.1.2. Prix

Le capteur coûte environ **2800 Dhs (Dirham Marocain)** et comprend un box de capsules, un chargeur et une pochette de transport.⁶⁷

Chaque capsule à usage unique ne peut tester que la portion de nourriture que vous mettez dans la capsule. Pour tester plusieurs composants d'un repas dans un restaurant, un utilisateur aurait besoin de plusieurs capsules de test, ce qui augmenterait le coût global du repas.

2.6.1.3. Points forts

Sa configuration peut être considérée comme conviviale ; le test est facile à utiliser, les résultats sont facilement interprétables et il est rapide, sensible et portable. NIMA possède aussi une application qui permet aux utilisateurs de créer une carte des restaurants locaux ou une compilation de produits véritablement sans gluten. NIMA a aussi une grande présence sur les réseaux sociaux ce qui permet aux utilisateurs de l'appareil de communiquer. De plus, le site Web du produit contient assez d'informations sur le fonctionnement de l'appareil ; ce qui peut et ne peut pas être testé, les limites de détection ainsi qu'un service d'assistance à la clientèle.

2.6.1.4. Inconvénients

L'inconvénient majeur semble être le coût global de l'appareil. Bien que le capteur soit réutilisable, les capsules à usage unique ne le sont pas et coûtent chacune dans les environs de 50 Dhs (Dirham Marocain) ⁶⁷. Un autre inconvénient est qu'il ne peut pas être multiplexé, ce qui pouvait être utile pour l'utilisateur, en particulier s'il souffre d'autres intolérances et/ou allergies.



Figure 26 : Image du Capteur "Nima" avec ses capsules ⁶⁸



Figure 27 : Image du capteur NIMA en pratique ⁶⁸

3. LES PRODUITS « SANS GLUTEN »

Au cours de la dernière décennie, le marché des produits sans gluten a connu un essor spectaculaire, avec une augmentation de l'espace rayon dédié dans les supermarchés, et une grande variété de produits tant en termes de type d'intrants agricoles que de méthodes de transformation et de conditionnement.⁶⁹

3.1. Émergence du marché « sans gluten »

En effet, le marché mondial des aliments sans gluten, tiré par l'Amérique du Nord et l'Europe, mais qui s'étend désormais à travers les pays d'Asie-Pacifique était évalué à 3,88 milliards USD en 2016 et devrait atteindre 6,47 milliards USD en 2023, à un rythme taux de croissance annuel composé (TCAC) de 7,60 %.⁷⁰ (Figure 28)

Ceci a permis la facilité d'accès aux produits sans gluten qui a considérablement augmenter au cours des dernières années, du moins dans les pays les plus développés, en raison de l'expansion rapide du marché pour ces produits.⁶⁹

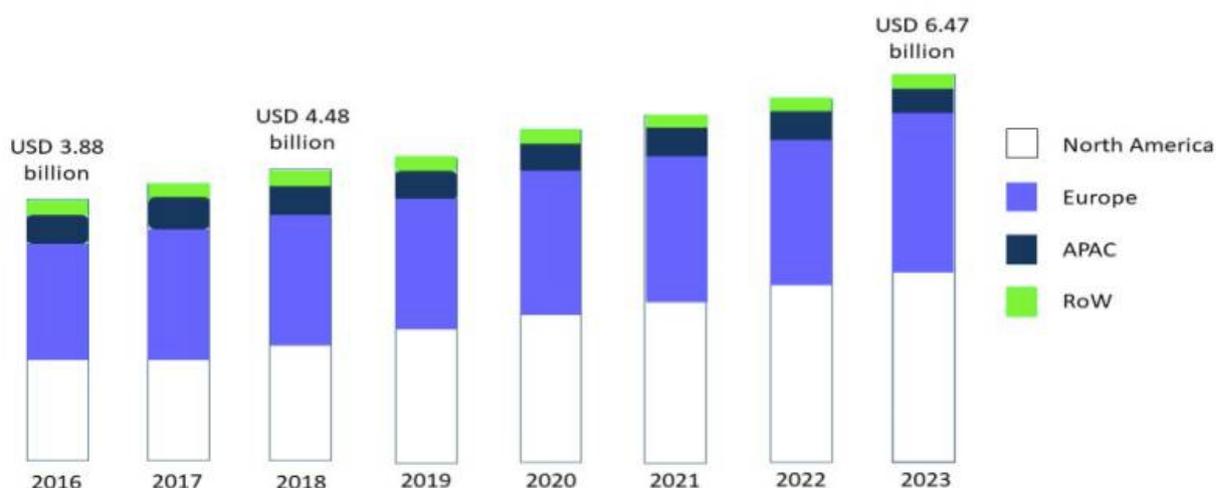


Figure 28 : Évolution du marché des aliments sans gluten entre 2016 et 2020⁷⁰
APAC : Zone Asie Pacifique / RoW : Rest of the World

3.2. Popularité auprès des consommateurs non malades

Il est important de signaler que les produits « sans gluten » sont très populaires auprès des consommateurs non atteints de la MC, ce qui a eu un rôle important dans la hausse quasi exponentielle des ventes de produits « sans gluten » au cours de la dernière décennie. Dans ce sens, des données américaines d'une analyse de suivi de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) qui avait révélé que l'adoption d'un RSG sans diagnostic de maladie cœliaque (MC) avait triplé entre 2009-2010 (Prévalence de 0,52 %) et 2013-2014 (Prévalence de 1,69 %) ⁷¹. Cependant, même si cette hypothèse ne repose pas sur des données solides, les entreprises alimentaires continuent de commercialiser des aliments « Sans Gluten » comme étant plus sains et de demander des prix supérieurs pour leurs produits. ⁷²

3.3. Les Idées Reçues sur le Gluten et le RSG

Comme nous venons de le voir, la consommation des produits « Sans Gluten » se fait en grande partie par des personnes non atteintes de la MC et ce dans le cadre de plusieurs idées construites à propos du gluten.

Tout en essayant d'éclaircir la réalité de ces idées préétablies, nous pouvons en citer certaines ⁷³ :

+ **Le RSG serait plus sain pour la santé** : pour la majorité des consommateurs, les produits sans gluten sont perçus comme étant plus sains que les produits conventionnels ⁷². Il s'agit d'une idée assez répandue, d'ailleurs nous trouvons souvent, dans les supermarchés, les produits « sans gluten » dans les rayons dédiés aux produits dits « bio ». Cependant, il n'y a aucune preuve qu'un RSG est une option plus saine pour la population générale. ⁶⁹

+ **Le RSG fait maigrir** : un nombre croissant de personnes non cœliaques optent pour des produits sans gluten en supposant qu'ils ont des effets positifs sur la santé et aident à perdre du poids ⁶⁹. Cependant, le RSG n'a pas de vocation à faire maigrir.

+ **Le gluten est dangereux pour la santé** : il n'est absolument pas dangereux pour la santé, sauf si une intolérance est détectée.

+ **Le RSG permet d'améliorer les performances sportives** : aucune étude rigoureuse menée sur des sportifs ne démontre l'amélioration des performances sportives grâce à un RSG.

+ **Tout le monde peut suivre un RSG** : suivre un RSG n'est pas indiqué si l'on ne souffre pas d'un trouble lié au gluten, validé par des tests médicaux.

+ **Le RSG coûte beaucoup plus cher** : il est vrai que les matières premières utilisées dans l'alimentation sans gluten sont naturellement plus chères car le processus de recherche et développement sont plus coûteux que les matières premières « classiques ».

+ **Le RSG limite le choix d'une alimentation variée** : la majorité des aliments peuvent contenir du gluten ce qui peut limiter les personnes qui suivent un RSG, cependant il existe plusieurs aliments exempts de gluten.

3.4. Aspects réglementaires de la certification « Sans Gluten »

Pour garantir la sécurité des produits destinés aux patients atteints de la MC, les aliments portant une étiquette "sans gluten" ne doivent pas dépasser la teneur de 20 mg de gluten par kg de produit (norme Codex 118-1979, 2008). Cette exigence fixe la norme pour les méthodes analytiques de détection du gluten, car celles-ci *doivent être capables de détecter des traces de gluten* bien en dessous du seuil de 20 mg de gluten/kg. Les tests Immuno-enzymatiques (ELISA) basés sur les anticorps R5 et G12 expliqués précédemment, sont recommandés actuellement par la législation (Comité du Codex sur les méthodes d'analyse et d'échantillonnage, 2015). Ils sont les plus couramment utilisés pour l'analyse du gluten, non seulement en raison de leur spécificité, de leur sensibilité et de leur aptitude à l'analyse de routine, mais aussi en raison de l'absence d'une méthode de référence indépendante.⁶⁵

3.4.1. Standards Internationaux

Parmi les aliments et ingrédients connus pour provoquer une hypersensibilité (HS), les céréales contenant du gluten (c'est-à-dire le blé, le seigle, l'orge, l'avoine, l'épeautre ou leurs souches hybridées et les produits qui en sont dérivés) doivent toujours être déclarées sur l'étiquette des aliments préemballés (Norme Codex 1-1985, 2010). Cette norme couvre les allergènes alimentaires majeurs qui sont : les crustacés, œufs, le poisson, les arachides et le soja, le lait, les fruits à coque et les sulfites à des concentrations de 10 mg/ kg ou plus.⁶⁵

Une législation plus spécifique concernant les produits sans gluten est établie dans la norme Codex pour les aliments diététiques ou de régime destinés aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten, dont la dernière révision date de 2008 (norme Codex 118-1979, 2008). Cette norme définit que "les aliments sans gluten sont des aliments diététiques constitués ou fabriqués à partir d'un ou plusieurs ingrédients qui ne contiennent pas de blé (c'est-à-dire toutes les espèces de *Triticum*, telles que le blé dur, l'épeautre et le kamut), de seigle, d'orge, d'avoine ou de leurs variétés croisées, et dont la teneur en gluten ne dépasse pas 20 mg/kg au total, sur la base de l'aliment tel qu'il est vendu ou distribué au consommateur". Alternativement, les aliments composés de céréales contenant du gluten peuvent être spécialement traités pour éliminer le gluten, de sorte que la teneur ne dépasse pas 20 mg/kg.⁶⁵

Dans les définitions subsidiaires ⁶⁵ :

"Le gluten est défini comme une fraction protéique du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ou de leurs variétés croisées et de leurs dérivés, à laquelle certaines personnes sont intolérantes et qui est insoluble dans l'eau et le NaCl 0,5 M".

"Les prolamines sont définies comme la fraction du gluten qui peut être extraite par 40 à 70% d'éthanol" et la "teneur en prolamines du gluten est généralement considérée comme étant de 50%". La décision d'utiliser ou non le terme "sans gluten" sur l'étiquette appartient à chaque fabricant et le produit n'est soumis au cadre réglementaire respectif que si une allégation volontaire d'absence de gluten est faite.

3.4.2. États-Unis

La loi de 2004 sur l'étiquetage des allergènes alimentaires et la protection des consommateurs (FALCPA) a modifié la section 343 de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques. En vertu de la FALCPA, l'étiquetage de 8 allergènes alimentaires majeurs, dont le blé, est obligatoire, soit sous la forme d'une mention "Contient", soit dans la liste des ingrédients. La règle finale sur " l'étiquetage sans gluten des aliments " (Food Labeling, 2013) est entrée en vigueur le 4 septembre 2013 et a été publiée en vertu de la FALCPA en tant qu'amendement à la partie 101 du titre 21 du Code des règlements fédéraux (21 CFR). Les définitions des "grains contenant du gluten" (grains des genres Triticum, Secale ou Hordeum) et du "gluten" sont suivies des exigences relatives aux allégations "sans gluten". Ces exigences prévoient que toute présence inévitable de gluten dans l'aliment portant une allégation "sans gluten" dans son étiquetage doit être inférieure à 20 mg de gluten/kg.⁶⁵

3.4.3. Union Européenne

Dans son règlement d'exécution (UE) n° 828/2014 du 30 juillet 2014, la Commission européenne confirme les exigences d'étiquetage de **2 catégories d'aliments** pour les personnes intolérantes au gluten : **Aliments « à très faible teneur en gluten »** avec un maximum de 100 ppm de gluten dans l'aliment tel qu'il est vendu au consommateur final ; **Aliments « sans gluten »** avec un maximum de 20 ppm de gluten dans l'aliment tel qu'il est vendu au consommateur final. Les denrées alimentaires de consommation normale peuvent uniquement porter la mention « sans gluten », à condition que leur teneur en gluten soit inférieure à 20 mg/kg (ppm) dans la denrée telle qu'elle est vendue.⁷⁴

3.4.3.1. Cadre juridique

Le règlement d'exécution (UE) n° 828/2014 s'applique à partir du 20 juillet 2016 et finalise le processus par lequel les exigences légales en matière d'étiquetage relatif au gluten sont transférées dans le cadre du régime établi par le règlement (UE) n° 1169/2011 concernant la fourniture d'informations aux consommateurs sur les denrées alimentaires. Il est important de noter que les dispositions décrites ci-dessus restent inchangées depuis le règlement (CE) n° 41/2009 jusqu'au règlement (UE) n° 828/2014 et sont actuellement applicables.⁷⁴

3.4.3.2. Détermination de la teneur en gluten de blé

Il est important de souligner l'importance d'utiliser une méthode d'analyse appropriée, telle que décrite dans la norme Codex 118-1979, pour la mesure de la teneur en gluten des aliments dans le but de mettre en œuvre les exigences d'étiquetage « sans gluten » comme l'exige la législation de l'UE.⁷⁴

3.4.3.3. Étiquetage européen des allergènes des dérivés d'amidon de blé et leur utilisation dans les aliments sans gluten

En 2007, les sirops de glucose à base de blé, y compris le dextrose, les maltodextrines à base de blé et leurs produits (tels que les polyols) ont obtenu une dérogation permanente à l'étiquetage des allergènes. Cela signifie que l'origine blé de ces ingrédients n'a pas à être mentionnée sur l'étiquette de l'aliment final destiné au consommateur final. L'origine botanique des substances non couvertes par cette exemption doit encore être étiquetée. Par exemple : « amidon de blé », « amidon de blé modifié », « protéines de blé », « gluten de blé » (Règlement (UE) n° 1169/2011, art. 9). Dans le cadre de cette dérogation, l'Amidonnerie reste attachée à un code de bonnes pratiques sur la purification des hydrolysats d'amidon de blé (sirop de glucose, dextrose, maltodextrine), incluant une teneur maximale de 20 ppm de gluten/substance sèche dans ces produits. Les hydrolysats d'amidon de blé répondant aux conditions d'exemption d'étiquetage allergène, ayant une teneur en gluten inférieure à 20 ppm/matière sèche et donc utilisables sans limitation dans les aliments destinés aux personnes intolérantes au gluten et pouvant être étiquetés « sans gluten ». Leur origine botanique n'a pas besoin d'être indiquée sur l'étiquette des denrées alimentaires. L'amidon de blé peut être utilisé dans les aliments étiquetés "sans gluten" ou "à très faible teneur en gluten" en fonction de la teneur en gluten de l'amidon et du niveau d'incorporation dans l'aliment final, et en tenant compte de la teneur en gluten de l'aliment tel que vendu au consommateur final est de 20 ppm au maximum pour les aliments « sans gluten » et de 100 ppm maximum pour les « aliments à très faible teneur en gluten ». Dans ce cas, l'origine botanique (blé) de l'amidon doit être indiquée sur l'étiquette, indépendamment de l'étiquetage « sans gluten ». L'amidon de blé et les dérivés d'amidon de blé peuvent donc être utilisés en toute sécurité dans les aliments destinés aux personnes intolérantes au gluten et dans les aliments de consommation courante étiquetés « sans gluten ».⁷⁴

3.4.4. Maroc

L'IMANOR a mis en place un système de labellisation national qui permet d'évaluer, attester et surveiller l'absence de gluten dans les produits labellisés au Maroc compte tenu des risques de santé publique que peuvent présenter les produits contenant du gluten sur les personnes intolérantes ou allergiques au gluten au Maroc. Le Label « Sans Gluten » permet d'authentifier les déclarations « Sans Gluten » des producteurs et ainsi de rassurer les consommateurs ciblés. Il s'agit d'un signe distinctif de qualité qui atteste que le produit labellisé répond aux spécifications produit et aux normes de sécurité sanitaire des aliments durant toute la chaîne alimentaire de la production primaire à la consommation finale.⁷⁵

Le référentiel du label a été élaboré en collaboration avec l'Association Marocaine des Intolérants et Allergiques au Gluten (AMIAG) qui propose d'utiliser le label avec l'IMANOR à travers, entre autres, la conception visuelle et l'archivage et la publicité consommateur. Il décrit les exigences auxquelles doit répondre un produit dit « sans gluten » tout au long de la chaîne alimentaire depuis la matière première jusqu'à la livraison du produit. Ces codes contiennent de bonnes pratiques d'hygiène et des normes de sécurité alimentaire.⁷⁵

3.4.4.1. Les intervenants dans le processus de labellisation

3.4.4.1.1. L'IMANOR

En tant qu'organisme de certification au sens de la loi n°12-06, IMANOR gère la certification conformément aux lois applicables et aux normes internationales pertinentes et est responsable de l'application des présentes règles de certification et des décisions prises dans le cadre du processus. L'IMANOR est responsable de⁷⁶ :

- Développer, mettre à jour et promouvoir ces règles
- Examiner les demandes d'octroi, de renouvellement et d'extension des labels
- Suspension et retrait de la labellisation
- Mettre à jour et fournir une liste des titulaires.

3.4.4.1.2. Les Auditeurs

Les auditeurs qui sont chargés des audits du label sont des auditeurs de la sécurité alimentaire qualifiés par l'IMANOR. Ils sont également formés par ce dernier sur le référentiel du Label, et s'engagent à respecter le code de déontologie concernant les règles de confidentialité et de conflits potentiels d'intérêt.⁷⁶

3.4.4.1.3. Laboratoires d'analyses

Selon l'accréditation NM ISO/CEI 17025, les laboratoires désignés pour l'analyse de conformité sont qualifiés conformément aux procédures de IMANOR.⁷⁶



Figure 29 : Exemples de quelques produits existants sur le marché marocain labélisés "sans gluten"

3.5. Problèmes de Contamination des Produits « Sans Gluten »

Une autre difficulté à laquelle les patients atteints de MC doivent faire face est la contamination des produits par le gluten. Les céréales et les farines naturellement sans gluten peuvent être contaminées par des céréales contenant du gluten chaque fois qu'elles sont cultivées, récoltées, transportées ou transformées dans la même zone. Dans une étude de Thompson et al, 7 des 22 échantillons analysés de céréales et de farines naturellement sans gluten vendues aux États-Unis présentaient des niveaux de gluten supérieurs ou égaux à 20 ppm.⁷⁷

Au Brésil, une étude menée pour évaluer la présence de gluten dans les produits naturellement sans gluten et les produits spécialement conçus pour les patients atteints de MC a révélé un pourcentage considérable de contamination par le gluten au-delà de 20 ppm⁷⁸

L'existence d'une contamination au gluten a été rapportée dans des produits industriels et non industriels, avec ou sans étiquette « sans gluten », avec une *prévalence globale* de 23,2%.⁷⁹

Les causes de contamination peuvent être⁸⁰ :

- + L'utilisation de machines communes pendant la récolte, le transport et la transformation, l'utilisation d'un espace de stockage partagé.
- + La culture mixte, parallèle ou séquentielle de céréales contenant du gluten et sans gluten pourrait également entraîner une contamination des grains intrinsèquement sans gluten⁸¹.
- + La contamination est également inévitable si le même équipement de mouture est utilisé pour les grains sans gluten et contenant du gluten.

Cependant, des études menées au fil du temps ont montré une diminution du nombre d'échantillons contaminés au gluten dans le monde^{82,83}. Après analyse d'une période de 15 ans, une diminution plus importante a été observée dans les céréales et les additifs, qui sont passés de 37,7 % et 33,0 % d'échantillons contaminés au gluten à 7 % et 2,6 % respectivement^{82,84}. Dans l'Union européenne, 55 % des produits alimentaires sans gluten ont été trouvés contaminés au cours de la période 2003-2005. En revanche, seuls 19 % des produits alimentaires ont été trouvés contaminés entre 2013 et 2016, ce qui est concordant avec la mise en œuvre de la révision du codex suivie par les pays d'Europe centrale et occidentale⁸².

Au cours des dernières années, le développement de méthodes non invasives pour détecter les troubles liés au gluten⁸⁵ a permis aux patients de vérifier la qualité des produits et d'exiger un étiquetage alimentaire meilleur et fiable.

4. LE GLUTEN DANS LES MÉDICAMENTS

Dans le cadre de la MC, le gluten peut éventuellement être contenu dans les médicaments, cependant il ne semble pas nuire aux personnes atteintes de la maladie par des voies d'exposition autres que l'ingestion orale ou entérale. La préoccupation quant à sa présence va donc surtout concerner les médicaments qui passent par l'intestin grêle, à savoir :

- **Les médicaments ingérés par voie orale**
- **Les médicaments topiques appliqués sur ou près des lèvres**
- **Les produits médicamenteux destinés à être administrés par voie buccale (voie sublinguale/perlinguale) tel que :**
 - + *Comprimés : gingival, sublingual, à sucer ;*
 - + *Capsules buccales : capsule à enveloppe molle destinée à être mâchée ou sucée ;*
 - + *Pastilles : destinées à être sucées et à se dissoudre ou à se désagréger lentement dans la bouche*
 - + *Granulés : destinée à être mâché, sucé ou dissout ou dispersé dans de l'eau ou dans un liquide approprié avant administration ;*
 - + *Solutions : prête à l'emploi ou à diluer avant administration ; gouttes ; sprays.*

4.1. Sources et quantités possibles de gluten dans les médicaments administrés par voie orale

Les médicaments sont généralement composés d'un principe actif (PA) qui possède l'activité thérapeutique, et d'un ou plusieurs excipients qui sont des éléments sans activité thérapeutique mais qui entrent dans la composition du médicament. Ces excipients sont généralement utilisés dans la fabrication des médicaments pour diverses raisons⁸⁶, comme améliorer l'aspect ou le goût, assurer la conservation, faciliter la mise en forme et l'administration du médicament, acheminer le PA vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme ou autres.

Le gluten peut donc éventuellement être présent dans un médicament à travers certains types d'excipients⁸⁷ ou très rarement, il peut être dû à une contamination croisée durant la fabrication.⁸⁸

4.1.1. Recherche sur la base Thériaque

En faisant une recherche sur Thériaque (banque de données sur les médicaments), nous trouvons 7 excipients qui dérivent du blé sélectionné comme « excipient père » sur cette base de données⁸⁹ consultée le 21 Février 2023. (**Figure 30**) :

- Gluten
- Amidon de blé
- AMIDON E1450 SODIUM OCTENYL SUCCINATE
- Amidon tendre de blé
- Huile de germe de blé
- Farine de blé
- Farine tendre de blé

En faisant cette fois-ci une recherche sur les spécialités qui contiennent ces excipients, nous en avons trouvé que pour les 3 premiers (Gluten/Amidon de blé/ Amidon E1450 SODIUM OCTENYL SUCCINATE) que nous détaillerons par la suite. Par contre, pour les 4 derniers excipients (Amidon tendre de blé, Huile de germe de blé, Farine de blé et Farine tendre de blé), aucune spécialité qui en contenait n'a été retrouvée sur la base Thériaque (Consultée le 21/02/2023).⁸⁹



Saisissez une spécialité, une substance active,
une classe pharmacothérapeutique,
un critère clinique, un générique...
pour accéder à une information complète

RECHERCHE SIMPLE RECHERCHE AVANCÉE RECHERCHE PHYTO ONCOTHERIAQUE

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Sélectionnez un mode de recherche

Recherche rapide

Précisez votre recherche

Excipient

BLE

[Liste d'excipients](#)

[Liste de spécialités](#)

Excipients de l'excipient père ble

7 élément(s) trouvé(s)

Rechercher dans la liste

BLE GERME HUILE

[Afficher la monographie](#) [Afficher les spécialités](#)

BLE FARINE

[Afficher la monographie](#) [Afficher les spécialités](#)

BLE TENDRE AMIDON

[Afficher la monographie](#) [Afficher les spécialités](#)

BLE AMIDON

[Afficher la monographie](#) [Afficher les spécialités](#)

GLUTEN

[Afficher la monographie](#) [Afficher les spécialités](#)

BLE TENDRE FARINE

[Afficher la monographie](#) [Afficher les spécialités](#)

AMIDON E1450 SODIUM OCTENYL SUCCINATE

[Afficher la monographie](#) [Afficher les spécialités](#)

Figure 30 : Recherche des excipients ayant comme excipient père "le blé" dans la base de données "Thériaque" ⁸⁹
(Consultée le 21 février 2023))

Il existe aussi des excipients potentiellement dérivés de l'amidon de blé comprenant : l'amidon modifié (l'exemple de l'Amidon E1450 SODIUM OCTENYL SUCCINATE qu'on a cité auparavant) l'amidon pré-gélatinisé ou encore le glycolate d'amidon de sodium. Nous trouvons également les hydrolysats d'amidon (par exemple, la maltodextrine, les dextrans, le dextrose, le maltose et les alcools de sucre tels que le *sorbitol*, le *xylitol*, le *maltitol* et le *mannitol*) et les hydrolysats d'amidon hydrogénés (mélanges d'alcools de sucre) que nous détaillerons également par la suite.

4.1.2. Le gluten de blé comme excipient

Le gluten de blé lui-même est rarement ajouté comme excipient aux produits pharmaceutiques oraux pendant la fabrication. Cependant, tout produit pharmaceutique oral qui contiendrait du gluten de blé en tant qu'excipient doit indiquer sa présence dans l'étiquetage. Si ce dernier est ajouté comme excipient, le niveau auquel il pourrait être présent dans un produit pharmaceutique oral sera directement contrôlé par le fabricant du médicament.⁹⁰

Dans la base thériaque (Consultée le 21 Février 2023), 3 médicaments sont répertoriés contenant le « Gluten » comme excipient⁸⁹ (**Figure 31**) :

- PYOSTACINE 250MG CPR
- PYOSTACINE 500MG CPR
- CANTABILINE 400MG CPR

Cependant, le RCP de ces 3 médicaments indique qu'ils contiennent une très faible teneur en gluten provenant de l'amidon de blé, et qu'ils sont alors peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de MC puisqu'un comprimé, tel qu'il est indiqué dans leur RCP, ne devrait pas dépasser une teneur en gluten de 6,15 microgrammes pour le PYOSTACINE 250MG CPR, de 70,0 microgrammes pour le PYOSTACINE 500MG CPR et de 142,5 microgrammes pour la CANTABILINE 400 MG CPR.^{91,92,93}

4.1.1. Le gluten dans les ingrédients dérivés du blé

Outre son ajout possible aux produits pharmaceutiques oraux en tant qu'excipient, le gluten de blé peut être présent à de faibles niveaux en tant qu'impureté dans les ingrédients dérivés de céréales contenant du gluten.⁹⁰

Dans ce qui suit, nous essaierons d'identifier les ingrédients médicamenteux et les catégories d'ingrédients dérivés ou potentiellement dérivés de céréales contenant du gluten, en essayant d'estimer la quantité de gluten qu'ils peuvent apporter à une dose unitaire d'un produit médicamenteux oral.



Saisissez une spécialité, une substance active,
une classe pharmacothérapeutique,
un critère clinique, un générique...
pour accéder à une information complète

RECHERCHE SIMPLE RECHERCHE AVANCÉE RECHERCHE PHYTO ONCOTHERIAQUE

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Sélectionnez un mode de recherche

Recherche rapide

Précisez votre recherche

Excipient

GLUTEN

[Monographie de l'excipient](#)

[Liste de spécialités](#)

Spécialités contenant l'excipient gluten

3 élément(s) trouvé(s)

Rechercher dans la liste

CANTABILINE 400MG CPR	Afficher la monographie Afficher les substances actives Afficher les recommandations
PYOSTACINE 250MG CPR	Afficher la monographie Afficher les substances actives Afficher les recommandations
PYOSTACINE 500MG CPR	Afficher la monographie Afficher les substances actives Afficher les recommandations

Figure 31 : Recherche des spécialités contenant comme excipient le gluten dans la base de données "Thériaque" ⁸⁹ (Consultée le 21 février 2023)

4.1.1.1. Farine de blé

Nous savons que dans le passé, certains fabricants ont signalé l'ajout direct de farine de blé à des produits pharmaceutiques oraux, mais seulement très rarement. Dans ce sens, nous n'avons trouvé aucun produit pharmaceutique actuellement commercialisé qui en contenait.

Cependant, tout produit pharmaceutique oral qui contiendrait éventuellement de la farine de blé comme ingrédient ajouté intentionnellement doit être étiqueté pour indiquer sa présence. ⁹⁰

La teneur totale en protéines de la farine de blé est généralement de 13 %, le gluten représentant une partie des protéines totales. La quantité de gluten présente dans un produit pharmaceutique oral auquel de la farine de blé a été ajoutée comme ingrédient dépendra donc de la quantité de farine de blé utilisée. ⁹⁰

4.1.1.2. Amidon de blé

L'amidon de blé fait partie la liste des excipients à effet notoire publié par le VIDAL⁹⁴ (**Tableau 8**) et quand un produit pharmaceutique oral contient de l'amidon de blé en tant qu'excipient, sa présence est indiquée dans son étiquetage.

Dans la **Pharmacopée européenne**⁹⁵, la monographie de l'amidon de blé, **inclut une limite de 0,3% sur les protéines totales** mais **ne comprend pas de limite sur la teneur en gluten**. La teneur en gluten devrait être en une certaine proportion de la teneur en protéines totales.

La **teneur en gluten** de l'amidon de blé pouvant être utilisé dans les produits pharmaceutiques est variable mais elle devrait se situer généralement **entre 100 et 500 mg/kg (ppm)**. Sur la base de l'examen des informations sur la formulation des médicaments, il faut donc s'attendre à ce que l'amidon de blé dans des produits pharmaceutiques oraux contribue pour moins de 0,1 mg (100 microgrammes) de gluten à une dose unitaire d'un produit pharmaceutique oral.⁹⁰

Excipient	Contre-indications et effets indésirables
Acide borique et sels	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Acide benzoïque et benzoate	Irritations de la peau, des muqueuses et des yeux (application locale), risque de jaunisse chez le nouveau-né (injections)
Acide sorbique et sels	Urticaire (application locale)
Alcool benzylique	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Amidon de blé	Réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé ou intolérantes au gluten (maladie cœliaque)
Aspartam	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie
Broponol	Eczéma (application locale), troubles digestifs et diarrhées (voie orale)
Butylhydroxyanisole	Eczéma, irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux (application locale)

Butylhydroxytoluène	Eczéma, irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux (application locale)
Chlorure de benzalkonium	Irritation, eczéma, difficultés à respirer ; lentilles de contact endommagées
Composés organomercurels	Irritation de la peau, eczéma, troubles oculaires
Éthanol (alcool)	Toxicité de l'alcool. Contre-indiqué chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 12 ans, les personnes alcooliques ou épileptiques, les personnes atteintes de maladies du foie. Attention lors de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines. Irritation de la peau (application locale)
Formaldéhyde	Eczéma (application locale), troubles digestifs (voie orale)
Fructose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Galactose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique Contre-indiqué chez les personnes souffrant de galactosémie
Glucose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Glycérol	Troubles digestifs
Huile d'arachide	Réactions allergiques Déconseillée chez l'enfant de moins de 3 ans
Huile de ricin et dérivés	Troubles digestifs Eczéma (application locale) Bouffée de chaleur, difficultés à respirer, chute de tension (injections) Déconseillée chez l'enfant de moins de 3 ans
Huile de soja et dérivés	Réactions allergiques
Huile de sésame	Réactions allergiques
Lactose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Lanoline (graisse de laine)	Eczéma

Maltitol (sirop de)	Voir Fructose
Mannitol	Troubles digestifs
Paraformaldéhyde	Eczéma (application locale), troubles digestifs (voie orale)
Parahydroxybenzoates et leurs sels	Irritation de la peau, urticaire, difficultés à respirer
Polyéthylèneglycol (Macrogol)	Troubles digestifs
Phénylalanine	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie
Potassium	Douleur au point d'injection, phlébite Risque de complication lors d'insuffisance rénale Apport de potassium à prendre en considération chez les personnes qui suivent un régime pauvre en potassium
Propylèneglycol, sels et esters	Eczéma
Saccharose	Voir Fructose et Glucose
Sodium	Apport de sodium à prendre en considération chez les personnes qui suivent un régime pauvre en sodium
Sucre inverti	Voir Fructose et Glucose
Sulfites (métabisulfites)	Réactions allergiques
Tartrazine et colorants azoïques	Réactions allergiques
Xylitol	Troubles digestifs

Tableau 8 : Liste des excipients à effet notoire et leurs effets indésirables publié par le VIDAL (Consultée le 25/11/2022)

4.1.1.2.1. L'Amidon dans les médicaments

Lorsque l'excipient répertorié pour un produit contient le seul mot « amidon », il peut provenir de n'importe quelle source d'amidon⁸⁸ :

- Dans l'industrie alimentaire, l'amidon brut doit provenir du maïs, *mais cette réglementation ne s'applique pas à l'industrie pharmaceutique.*

- L'amidon pré-gélatinisé est principalement dérivé du maïs, mais il peut aussi provenir de n'importe quelle source.
- Concernant le glycolate d'amidon sodique qui lui, est principalement dérivé de la pomme de terre, peut parfois être dérivé du maïs. Cependant, comme l'amidon pré-gélatinisé, le glycolate d'amidon sodique peut être dérivé de n'importe quelle source d'amidon.

Pour l'Amidon de blé, la version des excipients a effet notoire publiée en 1999 par l'« AFSSAPS »⁹⁶ contre-indiquait son usage en cas d'allergie ou d'intolérance au gluten. À partir de 2003, il est indiqué que l'amidon de blé comme excipient ne contenait que de très faibles niveaux de gluten et par conséquent sans danger en cas d'atteinte par la MC. (**Figure 32 et 33**)

EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE

Informations 2003

Voie

Orale

Seuil

Zéro

Information Notice

Peut être administré en cas de maladie coéliquaue. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquaue).

Commentaires

L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coéliquaue. (La teneur en gluten dans l'amidon de blé est limitée par le test des protéines totales décrit dans la monographie de la PhEur.)

Informations 1999

RCP

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

NOTICE

Dans quel cas ne pas utiliser ce médicament :

- en cas d'intolérance ou d'allergie au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

Liste des excipients ayant un effet notoire :

Amidon de blé (gluten)

Figure 32 : Amidon de blé dans la liste des excipients identifiés par l'AFSSAPS (Version 1999 et 2003)

Recommandations 2008

RCP

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce (Médicament) peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> XXX ?

Contre-indications

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais XXX :

Si vous êtes allergique (hypersensible) au blé, en raison de la présence d'amidon de blé.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Ce (Médicament) peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque

Figure 33 : Amidon de blé dans la liste des excipients identifiés par l'AFSSAPS (Recommandations de 2008)

Actuellement dans la version des excipients à effet notoire publiées sur le site de l'ANSM, l'Amidon y figure également avec une mention sur la notice comme suit : « *Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque. Une <dose> ne contient pas plus de x microgrammes de gluten. Si vous avez une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), vous ne devez pas prendre ce médicament* »⁹⁷. La déclaration donc d'une teneur limite du gluten par prise unitaire devrait figurer dans la notice de tout médicament contenant de l'amidon de blé.

4.1.1.2.2. Liste des spécialités contenant l'amidon de blé (Source : Thériaque) et quantité estimée de gluten.

Dans la base de données « thériaque », 105 spécialités sont répertoriées comme contenant l'excipient « amidon de blé » (Consultée le 21 février 2023) ⁸⁹. Nous avons effectué une recherche de ceux qui existaient sur le marché marocain et dans le cas échéant, nous avons essayé de trouver un équivalent qui contient également de l'amidon de blé, tout essayant de trouver la quantité de gluten apportée uniquement pour ceux qui existent dans le marché marocain.

Nom du Médicament	Existant sur la Marché marocain	Équivalent sur le Marché Marocain contenant aussi de l'amidon de blé	Quantité de Gluten estimée dans le médicament (Si existant sur le marché marocain)
ABUFENE 400MG CPR	Non	-	-
ACEBUTOLOL ZEN 200MG CPR	Non	SPECTRAL 200MG CPR	< 4.4 microgrammes ⁹⁸
ACEBUTOLOL ZEN 400MG CPR	Non	SPECTRAL 400 MG CPR	< 3.94 microgrammes ⁹⁹
ADIAZINE 500MG CPR	Non	-	-
ALLOPURINOL ARW 100MG CPR ALLOPURINOL ARW 200MG CPR ALLOPURINOL ARW 300MG CPR ALLOPURINOL EG 100MG CPR ALLOPURINOL EG 200MG CPR ALLOPURINOL EG 300MG CPR ALLOPURINOL SDZ 100MG CPR ALLOPURINOL SDZ 200MG CPR ALLOPURINOL SDZ 300MG CPR	Non	-	-

ARTANE 2MG CPR	Non	-	-
ARTANE 5MG CPR	Oui	-	< 8.67 microgrammes ¹⁰⁰
BECILAN 250MG CPR	Non	-	-
BELUSTINE 40MG GELULE	Non	-	-
BEVITINE 250MG CPR	Non	-	-
BIPROFENID LP 100MG CPR	Oui	-	< 2.5 microgrammes ¹⁰¹
CANTABILINE 400MG CPR	Oui	-	< 142.5 microgrammes ¹⁰²
CERIS 20MG CPR	Non	-	-
CYNOMEL 0,025MG CPR	Non	-	-
DANTRIUM 100MG GELULE DANTRIUM 25MG GELULE	Non	-	-
DESINTEX 250MG/50MG CPR	Non	-	-
DEXAMBUTOL 500MG CPR	Non	-	-
DI HYDAN 100MG CPR	Oui	-	Non trouvé
DIAMOXY 250MG CPR	Oui	-	Non trouvé
DICYNONE 500MG CPR	Oui	-	Non trouvé
DIPHANTE 100MG CPR	Non	-	-
DIPHANTOINE 100MG CPR	Non	-	-
DISULONE 100MG/200MG CPR	Non	-	-
DOLIRHUME 500MG/30MG CPR	Oui	-	< 6 microgrammes ¹⁰³
DOLOTEC 500 MG CPR NSFP	Non	-	-
DOLIRHUMEPRO CPR	Non	-	-
ENTECET CPR	Non	-	-
ESIDREX 25MG CPR	Oui	-	Non trouvé
EXACYL 500MG CPR	Oui	-	Non trouvé
FLAGYL 250MG CPR	Oui	-	< 8.215 microgrammes ¹⁰⁴

FLAGYL 500MG CPR	Oui	-	< 16.43 microgrammes ¹⁰⁵
FURADANTINE 50MG GELULE	Oui	-	Non trouvé
GARDENAL 100MG CPR	Non	-	-
GARDENAL 10MG CPR	Oui	-	< 0.0029 microgrammes ¹⁰⁶
GARDENAL 50MG CPR	Oui	-	Non trouvé
HEPTAMINOL ARW 187,8MG CPR	Non	HEPT-A-MYL 187,8MG CPR	Non trouvé
HEXASTAT 100MG GELULE	Non	-	-
IMOVANE 3,75MG CPR	Non	-	-
IMOVANE 7,5MG CPR	Oui	-	< 6 microgrammes ¹⁰⁷
KETOPROFENE ZEN LP 100MG CPR	Non	BI PROFENID 100MG LP CPR	< 2.5 microgrammes ¹⁰¹
LARGACTIL 100MG CPR	Oui	-	< 10,052 microgrammes ¹⁰⁸
LARGACTIL 25MG CPR	Oui	-	< 2.51 microgrammes ¹⁰⁹
LIORESAL 10MG CPR	Oui	-	< 6.1 microgrammes ¹¹⁰
LOMUSTINE KKP 40MG GELULE	Non	-	-
MALOCIDE 50MG CPR	Non	-	-
MEGAMAG 45MG GELULE	Non	-	-
METRONIDAZOLE BGA 250MG CPR	Non	FLAGYL 250 MG CPR	< 8.21 microgrammes ¹⁰⁴
METRONIDAZOLE BGA 500MG CPR	Non	FLAGYL 500 MG CPR	< 16.43 microgrammes ¹⁰⁵
NEO CODION CPR	Oui	-	< 3.8 microgrammes ¹¹¹
NEURODORON CPR	Non	-	-
NOTEZINE 100MG CPR	Non	-	-

NOZINAN 100MG CPR	Oui	-	< 9 microgrammes ¹¹²
NOZINAN 25MG CPR	Oui	-	< 5.87 microgrammes ¹¹³
PARACETAMOL SDZ 1G CPR	Non	-	-
PARACETAMOL SDZ 500MG CPR PARACETAMOL ZYD 500MG CPR	Non	-	-
PHENERGAN 25MG CPR	Oui	-	Non trouvé
PHENOBARBITAL RCA 100MG CPR	Non	-	-
PIPORTIL 10MG CPR	Non	-	-
PREVISCAN 20MG CPR	Non	-	-
PROFEMIGR 150MG CPR	Non	-	-
PYOSTACINE 250MG CPR	Non	-	-
PYOSTACINE 500MG CPR	Oui	-	< 70 microgrammes ⁹³
QUININE CHL LFR 224,75MG CPR QUININE CHL LFR 449,5MG CPR	Non	-	-
RHUMAGRIP 500MG/30MG CPR	Oui	-	Non trouvé
RITALINE 10MG CPR	Non	-	-
RIZATRIPTAN MYL 10MG CPR	Non	-	-
RUBOZINC 15 MG GEL	Non	-	-
SECTRAL 200MG CPR	Oui	-	< 4.4 microgrammes ⁹⁸
SECTRAL 400MG CPR	Oui	-	< 3.94 microgrammes ⁹⁹
SPASFON CPR	Oui	-	< 2.4 microgrammes ¹¹⁴
SPOTOF 500MG CPR Gé	Non	EXACYL 500 MG CPR	Non trouvé
STREPSILS LIDOCAINE PASTILLE	Non	-	-
STREPSILS MIEL CITRON PASTILLE	Oui	-	< 19.52 microgrammes ¹¹⁵

STREPSILS ORANGE VITAMINE C PASTILLE	Oui	-	< 19.36 microgrammes ¹¹⁶
SULFARLEM 12,5MG CPR	Non	-	-
SULFARLEM S 25MG CPR	Non	-	-
SURMONTIL 100MG CPR	Non	SURMONTIL 25MG CPR	< 11.529 microgrammes ¹¹⁷
TANGANIL 500MG CPR	Oui	-	< 8.8 microgrammes ¹¹⁸
TANGANILPRO 500MG CPR	Non	-	-
TERALITHE 250MG CPR	Oui	-	< 6.79 microgrammes ¹¹⁹
TERCIAN 100MG CPR TERCIAN 25MG CPR	Non	-	-
TERGYNAN CPR VAGINAL	Non	-	-
THERALENE 5MG CPR	Non	-	-
TIANEPTINE MYP 12,5MG CPR	Non	-	-
TOPREC 25MG CPR	Non	-	-
TRECTOR 250MG CPR	Non	-	-
TRIHEXY RCA 2MG CPR	Non	-	-
TRIHEXY RCA 5MG CPR	Non	ARTANE 5MG CPR	< 8.67 microgrammes ¹⁰⁰
TRIMEBUTINE MYC 100MG CPR TRIMEBUTINE MYL 100MG CPR	Non	-	-
VITAMINE B1 AWC 250MG CPR VITAMINE B6 ARW 250MG CPR	Non	-	-
VOGALENE 15MG GELULE	Oui	-	< 0.42 microgrammes ¹²⁰
ZOPICLONE ZEN 7,5MG CPR	Oui	-	Non trouvé

Tableau 9 : Listes des 105 spécialités répertoriées sur Thériaque (Consultée le 21/02/2023) contenant de l'Amidon de blé ou leurs équivalents dans le marché marocain qui contiennent aussi avec une estimation de la quantité de gluten.

4.1.1.3. Ingrédients dérivés de l'amidon

L'amidon est utilisé comme matière première pour la fabrication de divers ingrédients ajoutés aux produits oraux. Néanmoins, de très petites quantités de gluten de blé peuvent être présentes dans les ingrédients dérivés de l'amidon de blé. Comme il est cité précédemment, les ingrédients de cette catégorie, potentiellement dérivés de l'amidon de blé comprennent⁹⁰ :

- **L'amidon modifié**
- **L'amidon pré-gélatinisé**
- **Et le glycolate d'amidon de sodium**

Ainsi que les **hydrolysats d'amidon** (par exemple, la **maltodextrine**, les **dextrates**, le **dextrose**, le **maltose** et les **alcools de sucre** tels que le *sorbitol*, le *xylitol*, le *maltitol* et le *mannitol*) et les **hydrolysats d'amidon hydrogénés** (mélanges d'alcools de sucre).

Comme pour l'amidon de blé, les monographies officinales de ces ingrédients n'indiquent pas la teneur spécifique en gluten. En l'absence d'informations spécifiques, l'hypothèse prudente que les amidons modifiés dérivés du blé (par exemple, l'amidon modifié, l'amidon pré-gélatinisé, le glycolate d'amidon sodique), bien que plus fortement transformés que l'amidon de blé, est qu'ils pourraient contenir du gluten **tout au plus** aux mêmes concentrations auxquelles le gluten pourrait être trouvé dans l'amidon de blé : **100- 500 mg/kg**. Sur la base de la littérature publiée, les hydrolysats d'amidon et les hydrolysats d'amidon hydrogénés dérivés du blé peuvent donc contenir jusqu'à **40 mg/kg (ppm)** de gluten. Sur la base des informations relatives à la formulation des médicaments, la contribution de ces ingrédients pourrait donc être estimée **tout au plus à moins de 0,5 mg (< 500 microgrammes) de gluten** dans une dose unitaire d'un produit pharmaceutique oral.⁹⁰

4.1.1.3.1. Spécialités contenant l'excipient Amidon E1450 sodium octenyl succinate (Source : Thériaque)

Dans la base de données « thériaque », 4 spécialités sont répertoriées comme contenant l'excipient « Amidon E1450 SODIUM OCTENYL SUCCINATE) » (Consulté le 21 février 2023)⁸⁹ qui constitue un exemple d'amidon modifié éventuellement dérivé de l'amidon de blé et qui sont :

- + AMOXICILLINE KRKA 1G CPR DISP
- + ARIPIPRAZOLE VIA 10MG CPR ORODISP
- + ARIPIPRAZOLE VIA 15MG CPR ORODISP
- + CLARITHROMYCINE SDZ 50MG/ML BUV 60ML.

Nous avons trouvé que seul le RCP de la Clarithromycine SDZ 50 mg/mL BUV 60mL indiquait, que le sodium octényl succinate d'amidon E1450 qu'il contenait est un amidon modifié contenant du gluten, et que ce médicament contenait une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et donc considéré comme « sans gluten » et qu'il est peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de MC.¹²¹

4.1.1.4. Ingrédients produits par fermentation

Certains ingrédients, dont l'**acide citrique** et l'**éthanol**, peuvent être produits par fermentation, **au cours de laquelle des micro-organismes se nourrissent d'hydrates de carbone** provenant de **sources végétales** qui peuvent **inclure le blé**. Si le milieu de fermentation comprend du blé ou des ingrédients dérivés du blé, un ingrédient produit par fermentation peut, selon la façon dont il est purifié, contenir de petites quantités de gluten.⁹⁰

Les monographies officinales de ces ingrédients ne comportent pas de limites pour le gluten. Dans certains cas, un ingrédient comme l'éthanol peut être purifié par distillation. Il serait donc peu probable que du gluten (ou toute autre protéine) soit présent dans l'éthanol purifié par distillation selon les bonnes pratiques de fabrication, compte tenu de la volatilité élevée de l'éthanol par rapport à la volatilité beaucoup plus faible d'une grande molécule comme le gluten. Dans d'autres cas, l'ingrédient est hautement purifié par d'autres moyens. L'acide citrique

anhydre, USP, par exemple, est pur à au moins 99,5 %. Il serait donc attendu à ce que la présence de gluten résiduel dans ces ingrédients soit très faible. D'après les renseignements sur la formulation des médicaments, il serait prévu que les ingrédients produits par fermentation ne contribueront **pas plus de 0,5 mg (500 microgrammes) de gluten à une dose unitaire** d'un produit pharmaceutique oral.⁹⁰

Comme **pour toutes les estimations présentées**, il existe une certaine **incertitude** quant à la quantité de gluten qui peut être présente dans les ingrédients de médicaments produits par fermentation. Pour obtenir une estimation plus sûre, il faudrait disposer d'informations sur la production ou de résultats de tests analytiques portant sur plusieurs lots de la gamme complète d'ingrédients fabriqués par les producteurs du monde entier. En l'absence de telles informations, ces estimations sont basées sur les limites de protéines totales dans les monographies officielles et les rapports publiés couvrant certains ingrédients.⁹⁰

4.1.1.5. Huile de germe de blé

L'huile de germe de blé peut être utilisée comme ingrédient dans certains produits appliqués topiquement sur les lèvres ou la peau, tels que les baumes pour les lèvres ou les produits de protection solaire. Si l'huile de germe de blé est hautement raffinée, il est peu probable qu'elle contienne des quantités détectables de gluten. Même si l'huile n'est pas hautement raffinée, la présence de gluten dans un produit appliqué topiquement sur les lèvres serait très faible, et que toute ingestion orale de gluten associée au produit serait insignifiante.⁹⁰

4.1.2. Le Gluten apporté par les dérivés des autres céréales

En faisant aussi une recherche sur thériaque (Consultée le 21/02/2023) sur l'usage des céréales ou dérivés contenant du gluten (autre que le blé) dans des spécialités pharmaceutiques, nous avons trouvés 2 substances provenant de céréales suspectées de contenir du gluten et qui sont⁸⁹ :

- SEIGLE POLLEN EXTRAIT SEC
- ORGE GERMEE DIASTASE

Pour l'usage du « Seigle Pollen Extrait Sec », nous avons trouvés 2 spécialités : CERNITOL 47 MG CPR et FEMELIS CPR ⁸⁹. (**Figure 34**) En faisant une recherche sur leur RCP, aucune information sur la teneur du produit en gluten n'est mentionnée, ni sur la possibilité de sa consommation chez les patients atteint de MC mis à part la contre-indication en cas d'une HS à l'un des composant qui inclut « Extrait de pollen brut séché de seigle (Secale cereale L.) »^{122,123}

En ce qui concerne « L'ORGE GERMEE DIASTASE », la seule spécialité trouvée était « ENTECET CPR » (**Figure 35**) mais qui en plus de contenir de l'orge germée diastase, elle contenait aussi de l'amidon de blé. Cependant, le RCP du produit indique la possibilité de l'administré en cas de MC car il ne contenait du gluten que seulement à l'état de trace et qui est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une MC.¹²⁴

The image shows a screenshot of the Thériaque search engine interface. At the top, the logo 'thériaque' is displayed with a red and black graphic element. Below the logo, there is a search prompt: 'Saisissez une spécialité, une substance active, une classe pharmacothérapeutique, un critère clinique, un générique... pour accéder à une information complète'. There are four search filters: 'RECHERCHE SIMPLE' (selected), 'RECHERCHE AVANCÉE', 'RECHERCHE PHYTO', and 'ONCOTHERIAQUE'. A checkbox for 'Afficher les spécialités supprimées (NSFP)' is present. A dropdown menu for 'Sélectionnez un mode de recherche' is set to 'Recherche rapide'. The search input field contains 'SEIGLE POLLEN EXTRAIT SEC'. Below the input, there are links for 'Monographie de la substance active' and 'Liste de spécialités'. A section titled 'Spécialités contenant la substance active seigle pollen extrait sec' shows '2 élément(s) trouvé(s)'. A search box within this section is labeled 'Rechercher dans la liste'. The results list two items: 'CERNITOL 47MG CPR' and 'FEMELIS CPR'. For each item, there are three links: 'Afficher la monographie', 'Afficher les substances actives', and 'Afficher les recommandations'.

Figure 34 : Recherche des spécialités contenant du "Seigle de Pollen Extrait Sec" dans la base de données "Thériaque" (Consultée le 21/02/2023) ⁸⁹



Saisissez une spécialité, une substance active,
une classe pharmacothérapeutique,
un critère clinique, un générique...
pour accéder à une information complète

RECHERCHE SIMPLE RECHERCHE AVANCÉE RECHERCHE PHYTO ONCOTHERIAQUE

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Sélectionnez un mode de recherche Recherche rapide

Précisez votre recherche Médicament ou substance active

ORGE GERMEE DIASTASE

[Monographie de la substance active](#)

[Liste de spécialités](#)

Spécialités contenant la substance active orge germee diastase

1 élément(s) trouvé(s)

Rechercher dans la liste

ENTECET CPR

[Afficher la monographie](#)

[Afficher les substances actives](#)

[Afficher les recommandations](#)

Figure 35 : Recherche des spécialités contenant de "l'Orge Germée diastase" dans la base de données "Thériaque" (Consultée le 21/02/2023) ⁸⁹

4.1.3. Le gluten comme contaminant fortuit

En théorie, le gluten qui n'est pas associé à un ingrédient qui en contient, pourrait tout de même être introduit dans un produit pharmaceutique oral en tant que contaminant fortuit (par exemple, à la suite d'un contact avec le gluten pendant la fabrication, la transformation, le transport ou l'entreposage). Cependant, les réglementations actuelles en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les produits pharmaceutiques reflètent une obligation fondamentale de prévenir la contamination d'un médicament en cours de traitement, et une violation des réglementations BPF peut entraîner une action coercitive. ⁹⁰

4.2. Revue des études menées sur la présence de gluten dans les médicaments

4.2.1. Identification de la Gliadine dans les produits pharmaceutiques

Dans le cadre d'une stratégie visant à aider les professionnels de santé à les sensibiliser à la nécessité d'une surveillance et d'une évaluation périodiques des principales sources de risque de gluten, une étude publiée en 1994 sur le Journal de la Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique a analysé 59 médicaments sur ordonnance et en vente libre aux États-Unis en 1994, dans le but de développer un test pour détecter la gliadine dans les médicaments. Le dosage avait révélé que des gliadines étaient présentes dans 71,2% des produits pharmaceutiques testés¹²⁵.

Toutefois, ces résultats restent discutables par rapport à aujourd'hui car il s'agit d'une étude qui date de 1994 et que la fabrication des médicaments a beaucoup évolué, de même pour les moyens de détermination de la teneur en gluten.

4.2.2. Analyse de certains médicaments suspectés de contenir du gluten

Afin de caractériser le problème du gluten non étiqueté et de déterminer la teneur en gluten des médicaments qui auraient provoqué des effets indésirables, une enquête en 2014 a été menée auprès de patients atteints de MC et de SGNC. Dans cette dernière, il y avait 242 médicaments différents suspectés de provoquer une réaction liée au gluten qui ont été identifiés et 39 d'entre eux (24 médicaments sur ordonnance et 15 médicaments sans ordonnance), sélectionnés en fonction du nombre et de la gravité des réactions signalées, de la fréquence d'utilisation du médicament et de la capacité d'exclure les effets secondaires courants (non liés au gluten), ont été testés en double pour la présence de gluten.¹²⁶

Il a été constaté que 3 médicaments étaient au-dessus du niveau de quantification du gluten pour *le premier test*, mais il n'y avait aucun médicament au-dessus du niveau de quantification pour *le second test*.¹²⁶

4.3. Discussion et recommandations

En conclusion, si un produit pharmaceutique oral est étiqueté comme contenant du gluten de blé ou de la farine de blé comme ingrédient, il serait préférable de l'éviter en l'absence de plus amples informations sur la teneur réelle en gluten du produit.⁹⁰

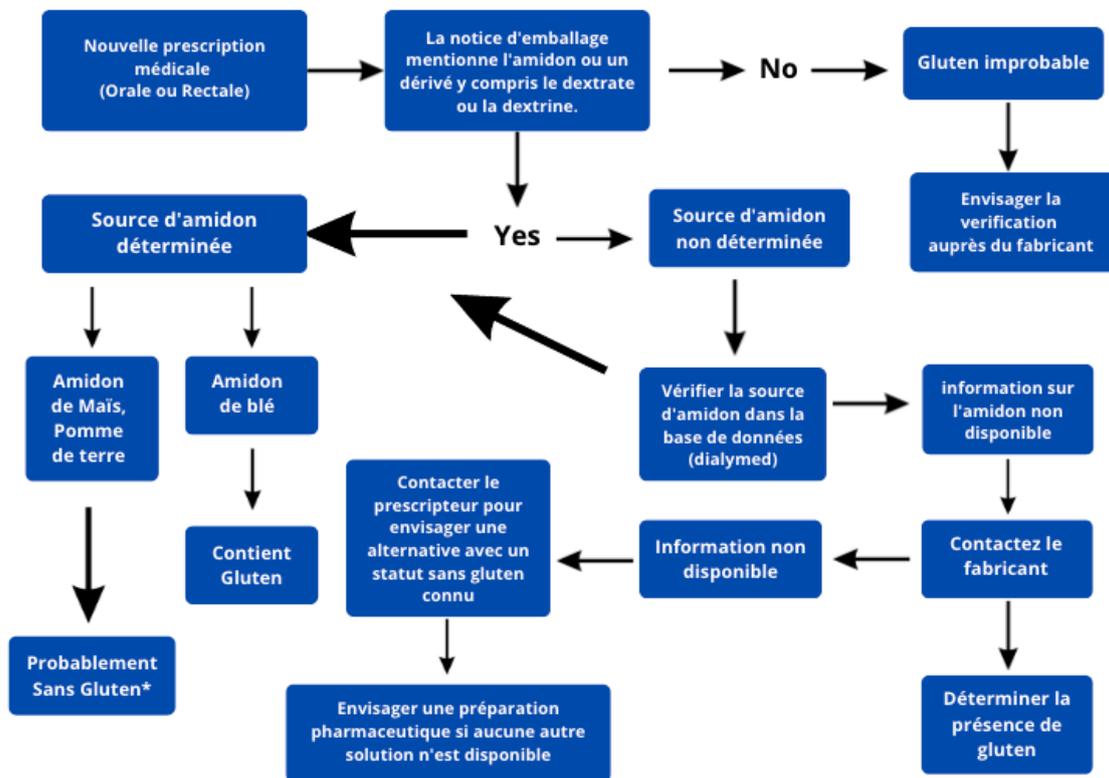
Dans le cas où la quantité de gluten est potentiellement apportée à une dose unitaire d'un médicament oral par **un excipient dérivé du blé** parmi ceux cités précédemment, celle-ci devrait être **inférieure à 0,5 mg (< 500 microgrammes)**. Cette quantité est nettement inférieure à la fourchette dans laquelle le gluten est potentiellement présent dans un RSG habituelle qui est estimée entre 5 et 50 mg. Ce qui peut conduire à conclure que les **personnes qui répondent bien à un RSG** courent un **faible risque** dans ce cas d'éprouver des problèmes même dans le cas où plusieurs médicaments sont administrés par voie orale chaque jour puisque les excipients inactifs sont généralement dérivés de sources autres que le blé et que même **0,5 mg (500 microgrammes) de gluten** par dose unitaire est une **estimation élevée** de la teneur en gluten d'un produit pharmaceutique oral.⁹⁰

Une personne qui prend plusieurs produits pharmaceutiques par jour ingère beaucoup moins de gluten à partir des médicaments qu'une personne atteinte de la MC qui suit un RSG ne peut en ingérer à partir des aliments. Cependant, **certains patients cœliaques** sont **plus sensibles au gluten** que d'autres et certains même **ne répondent pas bien à au RSG**. Ces derniers auront probablement besoin d'éliminer toutes les sources de gluten ingéré, ou du moins à minimiser l'exposition autant que possible. Selon toute probabilité, ces patients font l'objet de soins spécialisés et leur **serait donc préférable d'éviter** les produits pharmaceutiques oraux contenant de **l'amidon de blé** ajouté. En outre, ces patients s'adresseront probablement aux médecins, aux pharmaciens, à d'autres prestataires de soins de santé ou aux fabricants de médicaments pour obtenir des informations sur l'inclusion éventuelle d'ingrédients dérivés du blé dans leurs produits pharmaceutiques oraux.⁹⁰

Un guide destiné aux pharmaciens¹²⁷ est également proposé par le « **GIG** » (**Gluten Intolerance Group**) pour vérifier le statut sans gluten des médicaments. (**Figure 36**)

Les fabricants de médicaments sont mieux placés pour examiner leurs formulations spécifiques pour les produits pharmaceutiques oraux et pour interroger leurs fournisseurs d'ingrédients sur les ingrédients potentiellement dérivés du blé, les méthodes de purification et les résultats des tests analytiques et ainsi disposer d'informations précises sur les sources de leurs ingrédients afin de pouvoir répondre aux questions du public et des prestataires de soins de santé.

Il a été également suggéré qu'un apport d'aussi peu que 50 mg de gluten par jour pendant 3 mois peut être suffisant pour provoquer des changements significatifs dans l'histologie de la muqueuse. Tandis qu'un apport quotidien en gluten inférieur à 10 mg est peu susceptible de produire des anomalies histologiques significatives. Le RSG avec le seuil à moins de 20 ppm de gluten assure un apport inférieur à 50 mg/jour et offre une marge de sécurité suffisante.¹²⁸



* Il faut également tenir compte du risque de contamination croisée si les médicaments sont préparés sur un équipement partagé avec des produits contenant du gluten.

Figure 36 : *Processus proposé par le "GIG" permettant aux pharmaciens de vérifier l'absence de gluten dans les médicaments*¹²⁷

4.4. Problème de l'étiquetage « Sans Gluten » dans les Médicaments

La plupart des fabricants de médicaments n'étiquettent pas clairement leurs produits/emballages avec des informations sur la teneur en gluten de leur médicament¹²⁷. De plus, les sources potentielles de gluten ne sont pas toujours reconnues par les professionnels de la santé¹²⁹.

Ce manque de clarté pourrait constituer un risque pour les patients sensibles, pouvant entraîner un problème d'observance, car un patient peut ne pas adhérer à un schéma thérapeutique prescrit ou le traitement du patient peut être modifié en raison d'informations inconnues ou suspectées, même si le médicament ne montre aucune présence de gluten après une analyse quantitative. Dans ce sens, quelques études ont montré que certains patients, sous l'anxiété, n'ont pas respecté les schémas thérapeutiques prescrits, mettant fin à un traitement contre l'avis médical en raison d'une suspicion d'apport involontaire de gluten à partir d'excipients.¹²⁶

D'un autre côté, plusieurs problèmes se posent également, il n'existe pas une exigence dans tous les pays pour l'étiquetage du gluten trouvé dans les médicaments. La forme générique d'un médicament peut utiliser des excipients différents de ceux du médicament original (princeps) même si ce dernier est déterminé comme étant sans gluten, le statut sans gluten de chaque générique doit être vérifié.⁸⁷

4.4.1. Contexte réglementaire de l'étiquetage des médicaments

Il existe une grande variabilité entre les pays en ce qui concerne les informations fournies et l'étiquetage des médicaments contenant du gluten¹²⁶ :

4.4.1.1. Europe (EMA)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) et d'autres agences nationales telles que l'Agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux (AEMPS) ont développé et mis à jour des étiquettes de médicaments, ainsi que publié des bases de données sur le statut du gluten et des directives d'accès public contenant des informations pour professionnels de santé et patients. La déclaration de la teneur en gluten est obligatoire pour les États membres et les fabricants de médicaments qui sont sous l'égide de l'EMA. (**Tableau 10**)

Name	Voie d'administration Administration	Seuil	Informations pour la notice d'emballage	Commentaires
Amidon de blé (contenant gluten)	Orale	Zéro	<p>Ce médicament ne contient que de très faibles quantités de gluten (provenant de l'amidon de blé)</p> <p><. Il est considéré comme "sans gluten"* > et il est très peu probable qu'il cause des problèmes si vous avez la MC.</p> <p>Une <unité de dosage> ne contient pas plus de x microgrammes de gluten.</p> <p>Si vous êtes allergique au blé (différent de la MC), vous ne devez pas prendre ce médicament.</p> <p>[*La mention "sans gluten" ne s'applique que si la teneur en gluten est inférieure à 20 ppm].</p>	Le nom de l'excipient sur l'emballage doit être : "Amidon de blé"

Tableau 10 : Informations actualisées dans la notice d'emballage proposée par l'EMA¹³⁰

4.4.1.2. États-Unis (FDA)

Par contre, aux États-Unis, la déclaration de la teneur en gluten dans les médicaments n'est pas obligatoire et la FDA recommande uniquement aux fabricants de médicaments d'utiliser la déclaration suivante sur le gluten : "**Ne contient aucun ingrédient fabriqué à partir d'une céréale contenant du gluten (blé, orge ou seigle)**", lorsqu'elle est véridique et justifiée, selon un projet d'orientation qui contient des recommandations non contraignantes.

4.4.2. Rôle des Fabricants et des Consommateurs

Bien que certaines compagnies pharmaceutiques soient transparentes avec leurs informations, d'autres donnent des informations incomplètes. Souvent, le fabricant peut rapporter qu'il n'utilise pas de gluten dans la fabrication de son produit, mais il ne peut garantir qu'il soit sans gluten.¹³¹ Le moyen le plus simple pour palier à ce problème, serait que le fabricant fournisse des informations claires indiquant si un médicament contient ou non du gluten et également d'inclure une mention claire dans l'emballage (c'est-à-dire la quantité, la source).¹²⁶

Les **consommateurs**, peuvent aussi se protéger de leurs coté en regardant les excipients, obtenant ainsi une image assez claire du potentiel de contamination. Il est hautement improbable qu'un excipient autre que l'amidon contienne une quantité mesurable de gluten.¹³¹

5. LE GLUTEN DANS LES PRODUITS PARAPHARMACEUTIQUES

Que ce soit en pharmacie ou dans des espaces de parapharmacie, il existe de très nombreux produits non médicamenteux destinés à se maintenir en bonne santé comme les compléments alimentaires, produits d'hygiène, de soins ou cosmétiques.¹³²

Certains de ces produits parapharmaceutiques sont également concernés par l'éventuelle présence de gluten qui pourrait se révéler nocif pour les patients cœliaques.

5.1. Les Compléments alimentaires

5.1.1. En France

5.1.1.1. Définition d'un Complément Alimentaire

Depuis le 10 juin 2002, une directive européenne donne une définition précise des compléments alimentaires. Cette dernière a été transposée en droit français en mars 2006.

Les compléments alimentaires y sont définis comme « *des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique* ». ¹³³

Ces produits sont donc destinés à être pris par la voie orale et sont conditionnés en doses, comme les comprimés, les gélules ou les ampoules. À travers cette définition, les autorités placent ces produits dans le même domaine que les aliments et leur imposent les mêmes règles. Cette directive définit également les vitamines et les minéraux autorisés, mais une ambiguïté persiste en ce qui concerne d'autres types de substances proposés aux consommateurs, comme les AA, les Hormones ou les Plantes. ¹³³

5.1.1.2. Les Vitamines et Minéraux dans les Compléments Alimentaires

L'UE (Union Européenne) autorise l'usage de 15 minéraux, comprenant des sels minéraux et des oligoéléments, et de 13 vitamines (**Tableau 11**). Elle définit leurs critères de pureté ainsi que les formes chimiques sous lesquelles ils peuvent être commercialisés. Elle précise aussi les dosages qui permettent de rester dans les limites de sécurité. En général, les doses maximales qui sont autorisés ne dépassent pas le triple des AJR (Apports Journaliers Recommandés). D'un autre côté, les dosages qui sont proposés doivent être inférieurs à ceux utilisés dans les médicaments contenant ces mêmes substances et prescrits pour soigner une maladie. ¹³³

Vitamines		Minéraux	
Vitamines A	Vitamines B12 Vitamines C Vitamines D Vitamines E Vitamines K	Calcium	Manganèse
Vitamines B1		Chlorure	Molybdène
Vitamines B2		Chrome	Phosphore
Vitamines B3		Cuivre	Potassium
Vitamines B5		Fer	Sélénium
Vitamines B6		Fluor*	Sodium
Vitamines B8		Iode	Zinc
Vitamines B0		Magnésium	

**Selon l'AFSSA/AFSSET, les compléments alimentaires ne doivent pas contenir de sels de fluor, même si le minéral figure sur la liste des substances autorisées.*

Tableau 11 : Liste des vitamines et minéraux autorisés par l'Union Européenne pour la fabrication des compléments alimentaires ¹³³

5.1.1.3. Les Plantes dans les Compléments Alimentaires

Les plantes qui sont autorisées dans la composition des compléments alimentaires sont définies selon plusieurs critères¹³³ : Ces dernières doivent posséder des effets nutritionnels/physiologiques qui ne les intègrent pas dans la catégorie des plantes qui possèdent des propriétés thérapeutiques. Si tel est le cas, elles seront considérées « médicament » et par conséquent, elles ne pourraient pas être employées comme ingrédient dans les compléments alimentaires.

Les plantes autorisées peuvent :

- Soit faire partie des 148 plantes dont la vente libre est autorisée ;
- Soit utilisées traditionnellement dans l'alimentation d'au moins l'un des pays de l'UE (comme le café, thé ou encore les algues)
- Soit bénéficier d'une autorisation européenne en tant qu'ingrédient alimentaire nouveau, comme c'est le cas de l'acérola ou le guarana.

Cependant, dans la pratique, plusieurs produits de phytothérapie sont classés administrativement dans les compléments alimentaires bien qu'ils contiennent des plantes ayant des propriétés thérapeutiques (comme le millepertuis) ¹³³

5.1.1.4. Les ingrédients non expressément autorisés dans les compléments alimentaires.

Les compléments alimentaires contiennent souvent des substances qui ne sont ni des vitamines, ni des minéraux, ni des végétaux. Ça peut être ¹³³ :

- Des nutriments (comme les AA, les Protéines ou les AG oméga-3)
- Des enzymes (comme la papaïne) - Des hormones (comme la DHEA)
- Des sucres particuliers (comme les Fructo-Oligosaccharides)
- D'autres types de substances (comme les flavonoïdes)

En France, lorsqu'un ingrédient non encore autorisé veut être commercialisé par un fabricant, il doit le déclarer à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) à 2 mois pour signifier son refus qui doit être motivé par un risque réel pour la santé publique, en se basant sur des éléments scientifiques. ¹³³

Un avis peut être demandé à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Par ailleurs si aucun élément ne vient remettre en question l'innocuité de ce nouvel ingrédient, celui-ci est inscrit sur la liste des ingrédients autorisés. ¹³³

5.1.2. Au Maroc

Au Maroc, les compléments alimentaires sont régis par la **CIRCULAIRE CONJOINTE N°005/97 du 11 Juillet 1997** dont le contenu est le suivant ¹³⁴ :

5.1.2.1. Définition

Au sens de cette présente circulaire sont considérées comme denrées alimentaires et boissons *destinées à une alimentation particulière* selon la définition suivante « **denrées alimentaires, qui du fait de leur composition particulière ou du procédé particulier de leur fabrication, se**

distinguent nettement des denrées alimentaires et des boissons de consommation courante, conviennent à l'objectif nutritionnel indiqué et sont commercialisées de manière à répondre à cet objectif »

Ils doivent répondre à certains besoins nutritionnels qui peuvent être :

- Un processus d'assimilation dans lequel le métabolisme est perturbé chez certaines catégories de personnes.
- Des conditions physiologiques particulières chez certaines personnes qui peuvent alors tirer des bénéfices particuliers d'une ingestion contrôlée de certaines substances dans les aliments.
- Des nourrissons/enfants en bas âge en bonne santé.

Il s'agit des denrées alimentaires « **non médicamenteuses** » de nature à subvenir à des besoins nutritionnels de l'organisme. Ils sont donc à distinguer des médicaments tels qu'ils sont définis par la loi. Il est aussi important que les propriétés particulières annoncées ne soient pas des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou encore des propriétés de repas d'épreuve, sans quoi, ils deviendraient des médicaments.

5.1.2.2. Composition

Les aliments et les boissons destinés à des usages nutritionnels spécifiques doivent avoir des propriétés ou des ingrédients qui rendent ces produits adaptés à l'usage nutritionnel spécifique auquel ils sont destinés. Les critères de base suivants peuvent caractériser ces produits qui, bien que considérés comme des aliments, se situent dans la frontière entre médicament/aliment. Par exemple, il pourrait s'agir d'un appauvrissement ou, à l'inverse, d'un enrichissement d'au moins un ingrédient commun, comme l'élimination du chlorure de sodium dans les biscottes ou une augmentation du taux de gluten dans les biscuits. Mais il peut également s'agir de l'adjonction de substances chimiques ou biologiques dont l'usage est autorisé par la réglementation en vigueur.

5.1.2.3. Classification

5.1.2.3.1. DIÉTÉTIQUE INFANTILE

- Les préparations pour nourrissons et les préparations de suite
- Farines et produits assimilés :
 - **Produits à forte teneur en protéides**
 - **Produits enrichis par des légumes**
 - **Produits enrichis par les fruits**
 - **Aliments diversifiés de l'enfance**
- Les aliments de régime pour enfants en bas âge atteints de troubles métaboliques et nutritionnels,

5.1.2.3.2. ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME

- Denrées alimentaires à teneur garantie en certaines vitamines et certains acides aminés essentiels,
- Denrées alimentaires à teneur garantie en Magnésium
- Denrées alimentaires de l'effort
- Denrées alimentaires destinées aux régimes hyposodés,
- Denrées alimentaires à teneur protéique particulière,
- Denrées alimentaires à teneur glucidique particulière,
- Denrées alimentaires hypocaloriques destinées à un contrôle de poids,
- Denrées alimentaires destinées aux régimes nécessitant un apport lipidique particulier,
- Produits de régime destinés à des fins diététiques spéciales

5.1.3. Le Gluten dans les Compléments Alimentaires

Le gluten peut être trouvé dans les suppléments alimentaires y compris les suppléments à base de plantes, de vitamines et de minéraux. Il peut se présenter sous la forme **de céréales ajoutées, d'herbes céréalières** ou **d'ingrédients dérivés de céréales** contenant du gluten¹²⁷.

Étant donné que les suppléments sont couverts par les réglementations sur l'étiquetage « sans gluten », les suppléments étiquetés « sans gluten » doivent pouvoir être consommés en toute

sécurité. Pour les suppléments qui ne sont pas étiquetés ou certifiés sans gluten, il est important de lire l'étiquette pour savoir quels ingrédients sont utilisés pour leurs fabrications¹²⁷.

5.1.3.1. Certification « Sans gluten » des Compléments alimentaires

Les fabricants sont conscients de la façon dont la communauté sans gluten crée une demande croissante à la fois pour des produits sans gluten et pour un étiquetage transparent et fiable des produits. Ils, et dans une moindre mesure, les fabricants de suppléments, recherchent de plus en plus des certifications sans gluten. Un certain nombre d'organisations proposent une certification ou un sceau sans gluten pour les produits alimentaires et les suppléments qui répondent à des critères spécifiques de formulation, de fabrication et de transformation sans gluten. La plupart des produits qui obtiennent ce type de reconnaissance sont toujours des aliments, mais pour les fabricants de suppléments qui souhaitent sérieusement s'attaquer au marché sans gluten, la certification est également conseillée. Il appartient donc aux entreprises individuelles d'examiner comment elles abordent leurs chaînes d'approvisionnement pour déterminer si la demande de certification sans gluten en vaut la peine et fournira un retour sur investissement. Généralement, les produits sans gluten portant les certifications et sceaux suivants doivent démontrer **l'approvisionnement en ingrédients sans gluten ; formation adéquate des employés ; des pratiques de nettoyage, des contrôles de contamination croisée et une gestion opérationnelle satisfaisants.**¹³⁵

Supplement Facts		
Serving Size 1 Capsule		
Servings Per Container 120		
	Amount Per Serving	% Daily Value
Betaine HCl	650 mg	†
Pepsin	250,000 FCC Pepsin Units	†
Gentian (<i>Gentiana lutea</i>) root	20 mg	†

† Daily Value not established.

Other Ingredients: Gelatin (capsule), silicon dioxide, stearic acid, magnesium silicate.

Suggested Adult Use: Take 1 capsule with food, three times daily, or as recommended by a nutritionally-informed physician.

WARNING: Consult with your physician before taking this product if you are pregnant, nursing, have a history of peptic ulcer or high blood pressure. Avoid taking this product if you have been diagnosed with kidney problems.

Non-GMO / Gluten Free
Store in a cool dry place.

Figure 37 : Exemple de complément alimentaire étiqueté "sans gluten"

5.1.3.2. Revue des études publiées sur le gluten et les compléments alimentaires

5.1.3.2.1. Enquête menée par la NSF

La NSF (National Science Foundation), qui possède un programme de certification sans gluten, a révélé dans le cadre d'une enquête menée auprès de 1 000 consommateurs américains que 62 % d'eux pensent que les compléments alimentaires ne peuvent pas contenir du gluten.¹³⁶

5.1.3.2.2. Dépistage du gluten dans plusieurs compléments alimentaires par dosage immuno-chromatographique

Une étude avait analysé la présence de gluten dans 21 compléments alimentaires courants du marché national en Roumanie en utilisant le test immuno-chromatographique. Les résultats ont montré la présence de gluten dans 23,8% des échantillons étudiés (vitamines, minéraux, extraits de plantes, suppléments probiotiques, lactoferrine, suppléments de propolis). Un pourcentage qui est assez élevé.¹³⁷ (**Tableau 12**)

Numéro	Type du complément alimentaire	Gluten
1	Multivitamines (Brand A)	-
2	Multivitamines (Brand B)	-
3	Multiminéraux et vitamines (Brand C)	-
4	Multiminéraux et vitamines (Brand D)	-
5	Multiminéraux et vitamines (Brand E)	+
6	Sirop de vitamines pour enfants (Brand F)	+
7	Vitamines B avec huile d'eucalyptus (Brand G)	-
8	Supplément de calcium D3 (Brand H)	+
9	Calcium + Potassium, supplément (Brand I)	-
10	Calcium marin, supplément (Brand J)	-
11	Calcium, complément pour une bonne structure osseuse (Brand K)	-
12	Vitamine C (Brand B)	-
13	Vitamine C (Brand L)	-

14	Vitamine C (Brand M)	+
15	Extraits végétaux détoxifiants (Brand N)	+
16	Extrait végétal de capucine officinale (Brand O)	-
17	Extrait végétal d'Oenothera biennis (Brand P)	-
18	Extrait végétal de Lepidium myenii (Brand R)	-
19	Ferments lactiques (Brand S)	-
20	Lactoferrine (Brand T)	-
21	Propolis et huiles essentielles (Brand U)	-

Tableau 12 : Teneur en gluten d'échantillons sélectionnés en compléments alimentaires pour l'étude, déterminée par dosage immuno-chromatographique ¹³⁷

5.2. Les Produits Cosmétiques

5.2.1. Aux États-Unis

La Food and Drug Administration (FDA) définit un cosmétique comme " *un produit, à l'exception du savon, destiné à être appliqué sur le corps humain pour le nettoyer, l'embellir, le rendre plus attrayant ou en modifier l'apparence* ". ¹³⁸

5.2.2. Au Maroc

Les Produits Cosmétiques sont définis par le *Circulaire n° 79 DMP/00 relative à l'enregistrement des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle* du 29 décembre 2016 comme étant ¹³⁹ : « *Toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* »

Ils y sont classés comme suit ¹³⁹

1- Produits pour la peau

- Astringent - Masque
- Nettoyant en Crème/Lotion/Gel/Lait/Huile/Eau tonifiante
- Hydratant en Crème/Lotion/Lait/Huile/Mousse/Vaseline
- Talc/Paillettes pour le corps
- Bains moussants en Crème / Gel douche
- Bâton/Crème/Gel pour lèvres
- Savon de toilette/ Savon liquide
- Lait/Huile/Gel/Lotions/Stick/Crème solaire
- Autobronzant – Lingettes

2- Produits de correction des odeurs corporelle et/ou transpiration

- Antiperspirant
- Déodorant - Antisudorifiques

3- Produits pour le rasage

- Crème/Gel Mousse/ Savon à Raser/ Stick de rasage
- Baume/Lotion/Crème/Parfums après rasage

4- Produits d'épilation

- Crème/Gel/Cire dépilatoire

5- Produits de maquillage

- Fond de teint/ Crème camouflante/ Stick camouflant
- Poudre/Blush pour le visage
- Fard/Ombre pour les yeux
- Eye liner - Mascara
- Crayon pour les yeux
- Rouge à lèvres/Gloss/Baume à lèvres
- Crayon à lèvres

6- Produits cosmétiques désinfectants

- Antiseptiques peau
- Désinfectants peau

7- Produits cosmétiques naturels

- Origine végétale
- Origine minérale
- Origine animale

8- Produits pour les ongles

- Dissolvant - Vernis à ongles
- Anticuiticules - Nourrissants et Durcisseurs
- Lotion pour empêcher de ronger les ongles
- Soins pour les ongles

9- Produits de parfums

- Parfum - Eau de Cologne
- Parfum solide/ Pate/Poudre/Huile parfumée pour le corps

10- Produits capillaires

- Shampoing hygiénique
- Shampoing à usage spécifique
- Savon shampoing
- Conditionneur
- Sérum/ Oil-Replacement /Lotion de soin/Lotion pour les cheveux
- Masque pour les cheveux

11- Teintures capillaires

- Décolorant /Éclaircissant
- Crème/Mousse/Lotion/Liquide/Shampoing Colorant
- Décapant – Neutralisant

12- Produits coiffants

- Crème/Gel/Brillant/Pâte/Pommade/Cire/Mousse/Lotion Coiffante
- Permanente - Laque
- Défrisant

13- Produits de soins dentaires

- Adhésifs dentiers
- Nettoyants dentiers
- Bain de bouche
- Dentifrice
- Produits de blanchiment des dents
- Spray pour l'haleine

14- Additifs pour le bain

- Huile de bain
- Perles/Sels/Cubes de Bain

15- Autres

5.2.3. Faut-il se méfier du « gluten » dans les produits cosmétiques ?

Le risque que pourrait présenter un produit cosmétique sur un patient atteint de la MC est influencé par le fait qu'il peut être ingéré ou non.¹⁴⁰

5.2.3.1. Cosmétiques non ingérés

Il n'existe actuellement aucun fait scientifique indiquant que le gluten utilisé dans les cosmétiques qui ne sont pas ingérés est dangereux pour les personnes atteintes de la MC, y compris celles atteintes de dermatite herpétiforme.¹⁴⁰

Par conséquent, il semble que les consommateurs atteints de la MC n'aient pas à s'inquiéter des produits appliqués sur la peau, tels que les lotions corporelles, les écrans solaires, les crèmes à raser, les déodorants, le maquillage et les parfums, surtout si les mains sont lavées après utilisation. Il semble également que les consommateurs n'aient pas à s'inquiéter des produits appliqués sur les cheveux, tels que le shampoing et l'après-shampoing.¹⁴⁰

5.2.3.2. Cosmétiques pouvant être ingérés

La lotion pour les mains a été considérée comme l'un de ces cas intermédiaires. Si l'on en utilise beaucoup et que l'on ne se lave pas les mains avant de manger, une partie de la lotion pour les mains pourrait théoriquement être ingérée.¹⁴⁰ Les produits utilisés dans et autour de la bouche, comme le rouge à lèvres, sont considérés également comme suspects.¹⁴⁰

5.2.4. Revue des études menées sur le gluten et les cosmétiques

5.2.4.1. Étude menée sur des produits d'hygiène buccale et cosmétiques appliqués sur la bouche

Il n'est pas clair si la présence de gluten dans les produits d'hygiène buccale et les cosmétiques appliqués sur la bouche est un motif de préoccupation pour les patients atteints de la MC.

Une étude dans ce sens a été publiée sur « *Digestive and Liver Disease* » en octobre 2018 et dont l'objectif était de tester le niveau de contamination par le gluten des produits d'hygiène buccale et des cosmétiques disponibles sur le marché italien sachant qu'aucun des produits sélectionnés ne contenait d'ingrédients dérivés du blé, de l'orge ou du seigle. Dans celle-ci, un total de 66 produits (dentifrices 37 ; comprimés dentaires 2 ; bains de bouche 5 ; baumes à lèvres 10 ; rouges à lèvres 12) étiquetés « sans gluten » ou avec une teneur en gluten inconnue ont été collectés au hasard dans différents supermarchés et pharmacies.

La quantification du gluten a été déterminée par la méthode R5 ELISA approuvée par la réglementation européenne. Sur les 66 produits d'hygiène buccale et cosmétiques, 62 produits (94 %) se sont révélés exempts de gluten (teneur en gluten <20 ppm), tandis que 4 (6 %) (dentifrices 3 ; rouges à lèvres 1) présentaient une teneur en gluten >20 ppm (dentifrices : 20,7 ppm, 31,4 ppm et 35 ppm ; rouges à lèvres : 27,4 ppm).¹⁴¹

En conclusion, la contamination par le gluten ne semble pas être un problème dans un large éventail de produits cosmétiques et d'hygiène buccale couramment commercialisés mais la prudence s'impose pour un maximum de sécurité en particulier chez certains malades plus sensibles.¹⁴¹

5.2.4.2. Étude menée sur la teneur en gluten de rouges à lèvres et des lotions fabriqués à partir d'ingrédients dérivés du blé, de l'orge ou du seigle

Une étude publiée sur le *Journal de l'Académie de nutrition et de diététique* en septembre 2012 et dont le but était de fournir une évaluation préliminaire de la teneur en gluten quantifiable. Un échantillon de commodité de produits provenant de 4 fabricants différents a été acheté dans le Massachusetts ou par correspondance en janvier et février 2012, dont 4 rouges à lèvres/baumes et 2 lotions pour le corps/le visage. Le seul critère d'analyse était que le produit contienne au moins un ingrédient dérivé du blé, de l'orge, du seigle ou de l'avoine (L'avoine a été incluse non pas parce qu'elle contient intrinsèquement du gluten mais parce qu'elle peut être contaminée par le gluten).¹⁴⁰

Les ingrédients des produits testés comprenaient l'huile de germe de triticum vulgare (blé), l'extrait d'hordeum vulgare (orge), l'extrait de germe de triticum vulgare (blé), l'extrait de son de triticum vulgare (blé) et la farine de grains d'avoine (*avena sativa*). Les produits ont été envoyés, sans avoir été ouverts, au centre d'analyse des allergènes, Bia Diagnostics, à Burlington, VT. Chaque échantillon de produit a été testé en double en utilisant le test immuno-enzymatique (ELISA) R5 en sandwich et le test ELISA R5 compétitif (R biopharm). Les tests ont été réalisés conformément aux instructions du fabricant. Le test ELISA R5 compétitif a été utilisé car il détecte le gluten hydrolysé qui peut être présent dans les produits contenant des extraits de blé et d'orge. La limite inférieure de quantification du gluten pour le test sandwich **R5 ELISA** est de 5 ppm. Tandis que pour le **test ELISA R5 compétitif**, elle est de 10 ppm. **Les résultats n'étaient qu'aucun** des produits testés ne contenait de gluten quantifiable. En outre, une récupération par dopage a été effectuée sur trois échantillons pour s'assurer que tout gluten contenu dans le produit à la limite inférieure de quantification ou au-dessus était extrait et qu'il n'y avait pas d'effet de matrice.¹⁴⁰

Produit	Ingrédients concernés	ELISA Sandwich		ELISA Compétitif	
		Extraction 1	Extraction 2	Extraction 1	Extraction 2
Baume à lèvres	Huile de germe de blé	< 5 ppm gluten	< 5 ppm gluten	< 10 ppm gluten	< 10 ppm gluten
Baume à lèvres	Extrait d'orge ; extrait de germe de blé	< 5 ppm gluten	< 5 ppm gluten	< 10 ppm gluten	< 10 ppm gluten
Gloss pour les lèvres	Extrait de germe de blé ; Extrait d'orge	< 5 ppm gluten	< 5 ppm gluten	< 10 ppm gluten	< 10 ppm gluten
Stick à lèvres	Extrait de son de blé	< 5 ppm gluten	< 5 ppm gluten	< 10 ppm gluten	< 10 ppm gluten
Lotion	Huile de germe de blé	< 5 ppm gluten	< 5 ppm gluten	< 10 ppm gluten	< 10 ppm gluten
Lotion	Farine de kemel d'avoine	< 5 ppm gluten	< 5 ppm gluten	< 10 ppm gluten	< 10 ppm gluten

Tableau 13 : Teneur en gluten des produits sélectionnés pour cette étude qui contenaient des ingrédients dérivés du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine¹⁴⁰ **Ta**

La récupération du gluten dans les échantillons dopés a été de 100 %. Par conséquent, rien dans le produit n'a interféré de manière flagrante avec la capacité de l'essai à extraire le gluten.¹⁴⁰

5.2.5. Étiquetage « sans gluten » dans les cosmétiques

Les entreprises cosmétiques peuvent choisir d'étiqueter leurs produits comme étant « sans gluten », spécialement ceux qui peuvent être ingérés, ceci pourrait constituer un plus pour les utilisateurs atteint de MC. Cependant, si une entreprise cosmétique étiquette un produit sans gluten et que cette distinction d'étiquetage et s'avère inexacte ou trompeuse, le produit peut se voir retiré son label « sans gluten ».

Aux Etats-Unis, il n'existe aucune règle ou document d'orientation traitant spécifiquement de l'utilisation du terme "sans gluten" dans l'étiquetage des cosmétiques réglementés par la FDA. Aucuns n'interdit non plus aux entreprises cosmétiques d'étiqueter leurs produits sans gluten.¹⁴⁰

5.2.6. Exemples de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle étiquetés « Sans Gluten » existant dans le marché marocain



Figure 38 : Exemple de dentifrice étiqueté "Sans gluten"



Figure 39 : Exemple de Rouge à lèvres étiqueté "sans gluten"



Figure 40 : Exemple de Shampoing étiqueté "sans gluten"

5.3. Discussion et recommandations

Les compléments alimentaires constituent une source non négligeable de gluten du fait que des ingrédients de céréales ou des dérivés de céréale sont assez souvent utilisés pour leurs fabrications¹³⁶. Il est donc important pour les patients cœliaques de lire rigoureusement la liste des ingrédients des produits qu'ils consomment.

Pour les produits cosmétiques, bien qu'il soit peu probable qu'ils apportent beaucoup de gluten au régime alimentaire, les malades peuvent toutefois être préoccupés par l'utilisation de produits qui pourraient contenir des ingrédients dérivés du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine spécialement ceux qui pourraient être ingérés par inadvertance. Une étude formelle beaucoup plus importante sur la teneur en gluten des cosmétiques contenant des ingrédients dérivés du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine est nécessaire pour tirer des conclusions définitives sur la teneur en gluten des cosmétiques pouvant être utilisés sur les lèvres et les mains.¹⁴⁰

Cependant, même lorsque certains produits (que ça soit des compléments alimentaires ou des produits cosmétiques) ne contiennent pas d'ingrédients contenant du gluten, les fabricants peuvent des fois ne pas garantir que leur produit est exempt de gluten puisqu'ils ne testent pas son absence¹³⁷ car le gluten peut éventuellement être présent par le biais de contamination croisée lors du processus de fabrication. Dans ce sens, la certification « sans gluten » constituerait une bonne solution pour permettre aux patients atteints de MC de consommer les compléments alimentaires ou utiliser les produits cosmétiques qui porteront cette certification en toute tranquillité et sans danger.

Les méthodes de détection pour l'analyse de routine peuvent être envisagées pour un dépistage rapide du gluten dans les produits destinés à être consommés en toute sécurité par les patients atteints de la MC. La méthode d'immuno-chromatographie utilisée dans l'étude menée sur les compléments alimentaires, citée précédemment¹³⁷, s'est avérée être un test sensible, simple, rapide et fiable pour une détermination rapide du gluten dans les denrées alimentaires.

D'un autre côté, la NSF propose également un programme de certification sans gluten dans lequel nous retrouvons déjà plus de 73 compléments alimentaires différents, y compris des produits probiotiques¹³⁶.

Au Maroc, une demande de labélisation « sans gluten » peut théoriquement être adressée par le fabricant à l'IMANOR.⁷⁶

Nous pouvons donc finalement suggérer aux patients atteints de MC de :

- Lire les ingrédients énumérés sur les produits en recherchant les termes : blé, orge, malt, seigle, avoine ou tout ingrédient pouvant référer à une source de gluten.
- Rechercher les listes d'ingrédients hors emballage lorsque l'emballage du produit est trop petit pour inclure cette information sur l'étiquette. Il peut s'agir de feuilles détachables situées à côté de la vitrine du produit.
- Contacter les sociétés et demander si leurs produits contiennent des dérivés du blé, de l'orge, du seigle ou de l'avoine.
- Utiliser des produits étiquetés « sans gluten » car comme nous l'avons vu, les fabricants sont de plus en plus nombreux à étiqueter leurs produits.



PARTIE 3 :
Enquête

1. INTRODUCTION AUX OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE

Les objectifs de notre enquête étaient les suivants :

- Évaluer l'accessibilité des patients atteints de la MC au RSG concernant les médicaments et les produits parapharmaceutiques.
- Évaluer la perception des malades ainsi que leurs entourages sur la place qu'occupe le gluten dans les médicaments et les produits parapharmaceutique.
- Cerner les problèmes rencontrés au quotidien afin d'essayer de proposer des solutions pour une meilleure prise en charge.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une enquête menée auprès des patients atteints de la MC ainsi que leur entourage. L'enquête a été diffusée sur les réseaux sociaux en ciblant la population cible.

2.2. Durée de l'étude

Il s'agit d'une étude dont la collecte de données s'est déroulée sur **environ 3 semaines** (du 07/07/2022 au 28/07/2022).

2.3. Collecte de données

Nous avons collecté les données à partir d'un questionnaire destiné aux patients atteints de MC, comportant 25 questions simples à réponses fermées sous forme de QCM.

Le questionnaire a été principalement diffusé sur internet, via les réseaux sociaux en ciblant les groupes marocains formés par les malades atteints de la MC et par leur entourage proche sous forme d'un questionnaire sur Google Forms qu'ils ont rempli eux même.

2.4. Critères d'inclusion

- **Patient(e) atteint de la MC**
- **Entourage proche du malade à savoir :**
 - Parents de malades
 - Enfants de malades

2.5. Critères d'exclusion

- Personnes non atteintes de la MC (en dehors de l'entourage proche des malades ; à savoir : Parents ou enfants de patients)

2.6. Considérations éthiques

- L'anonymat et la confidentialité des informations personnelles des patients ont été respectés.
- Le but de notre étude a été expliqué durant la diffusion de l'enquête.

2.7. Recueil, traitement et analyse des données

- Toutes les données ont été collectées sur la plateforme Google Forms, traitées de manière anonyme puis analysées par Google Forms/Sheets et Microsoft Excel.

2.8. Points forts de l'étude

- Diffusion auprès d'une population très large de malades ainsi que leur entourage en exploitant les réseaux sociaux
- Questionnaire simple, clair et adapté aux patients ainsi qu'à leur entourage proche qui est également concerné par cette problématique de la maladie.

2.9. Limites de l'étude

- Le questionnaire a été diffusé sur internet et formulé en langue française, visant une population d'un certain niveau socio-économique et culturel qui ne reflète pas forcément la population générale.
- Le nombre total de personnes ayant reçu l'enquête étant inconnu, nous ne sommes pas en mesure de déterminer son taux de réponse.
- Une autre limite concerne la diffusion sur des groupes de réseaux sociaux formés par des malades atteints de MC où il est fort probable que cette population ayant reçu l'enquête est plus attentive aux aspects sans gluten de son mode de vie que la population générale de la MC.

3. RÉSULTATS

3.1. Description de la population

3.1.1. Caractéristiques

Au total, **85 personnes** ont pris part à cette enquête (**Figure 41**) :

- 85.9% d'entre eux étaient **eux même** atteint de la MC.
- Pour 7.1% d'entre eux, c'était **leurs fils** qui étaient atteint de la MC
- Pour 4.7% d'entre eux, c'était plutôt **leur fille** qui était concerné par la MC
- Et finalement 2.3%, c'était **leur maman** qui était atteinte par la MC.

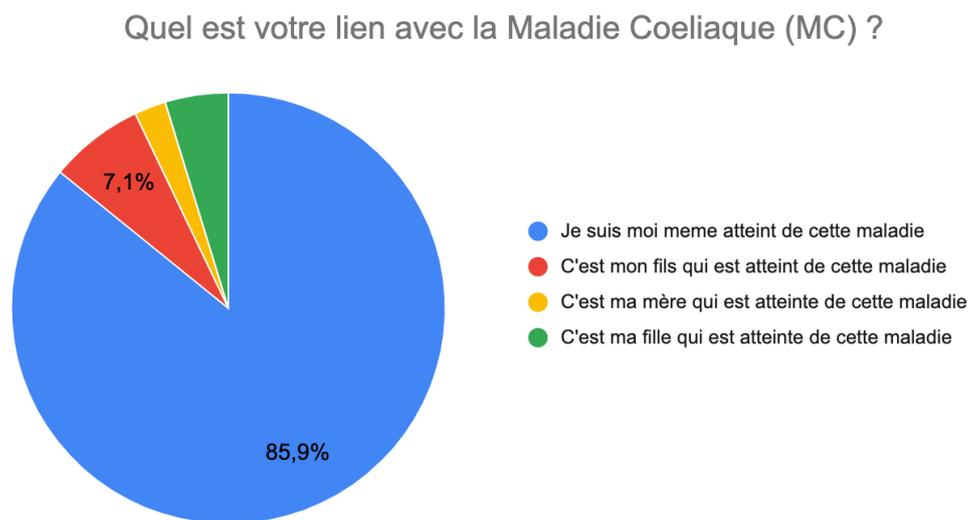


Figure 41 : Caractéristiques des répondants au questionnaire

3.1.2. Âge des malades

Concernant l'âge des patients atteints de la MC dans notre enquête (**Figure 42**) :

- 9.4% étaient âgés entre **0 - 18 ans**.
- 61.2% étaient âgés entre **18 - 40 ans**.
- 29.4% étaient âgés **entre 40 - 65 ans**.
- Aucun n'était âgé de **plus de 65 ans**.

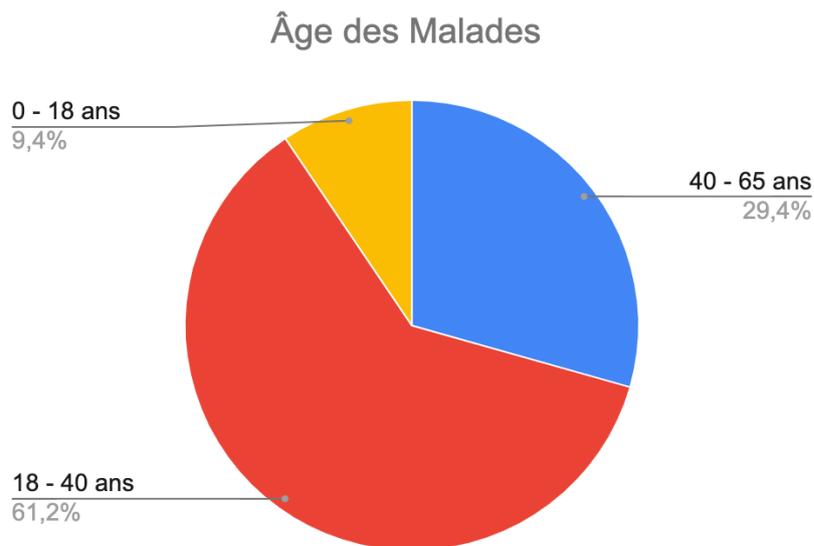


Figure 42 : Âge des malades

3.1.4. Découverte de la Maladie

La majorité des malades (77.6%) a été diagnostiquée à l'âge adulte, alors que seulement une minorité (21.2%) avait été diagnostiquée dès l'enfance. Tandis que 1 seule personne (1.2%) n'a jamais été diagnostiquée mais elle pense être atteinte de cette maladie (**Figure 43**).

Découverte de la Maladie

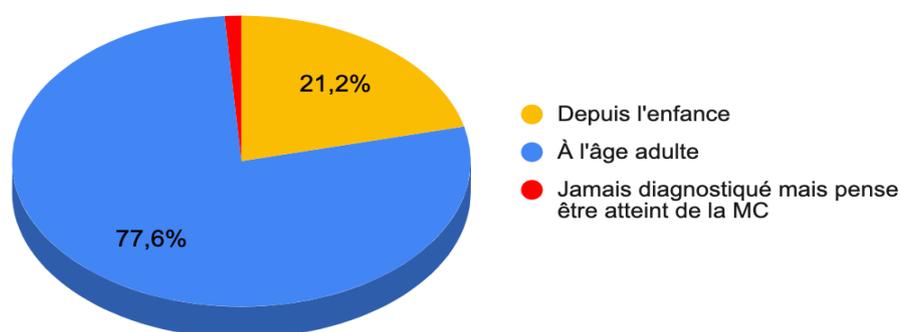


Figure 43 : Découverte de leur maladie.

3.2. Régime Sans Gluten (RSG)

3.2.1. Suivi du RSG

Tous les malades (100%) étaient sous RSG dont 83,5% d'entre eux étaient sous régime strict, alors que 16,5% étaient sous un régime pas trop strict. (Figure 44)

Suivi du Régime Sans Gluten (RSG)

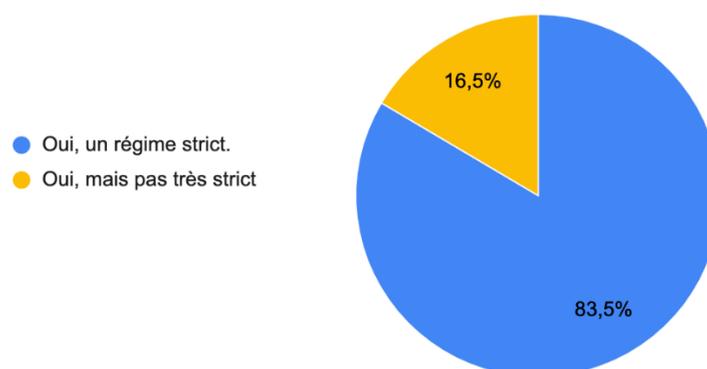


Figure 44 : Suivi du RSG

3.2.2. Durée du RSG

Parmi les malades qui suivent un RSG (**Figure 45**) :

- 7.1% des malades suivent le régime depuis **moins d'1 an**.
- 30.6% depuis **1-2 ans**.
- 23.5% depuis **3 - 5 ans**,
- 15.3% depuis **6 - 9 ans**
- 23.5% depuis **plus de 10 ans**

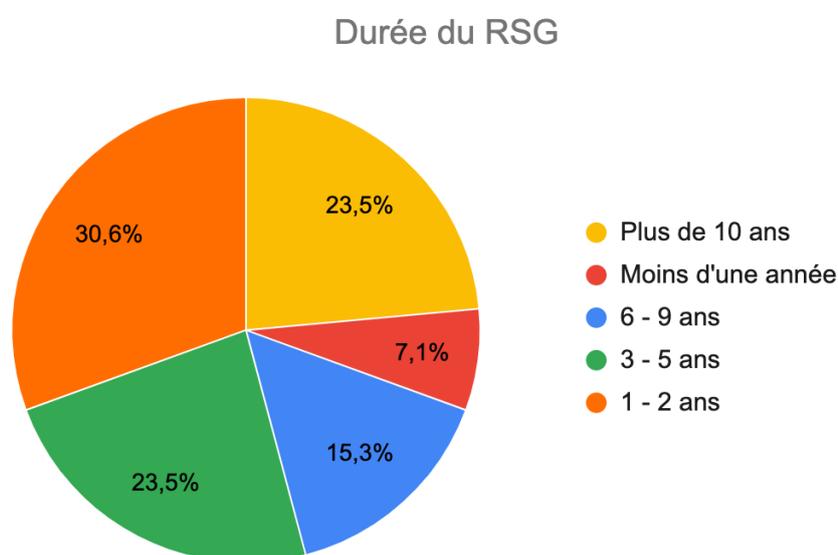


Figure 45 : Durée du RSG instauré.

3.2.3. Difficultés du RSG

Parmi les malades, **16.5%** estiment ne trouver aucune difficulté à suivre un RSG, alors que **83.5%** en trouvent. Parmi les raisons citées (**Figure 46**) :

- Difficulté de savoir si un produit contient réellement du gluten (64.7%)
- Coût des produits sans gluten (76.5%)
- Rareté des produits sans gluten (50.6%)

Trouvez-vous (ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la MC trouve-t-il) des difficultés à suivre un régime sans gluten ? (plusieurs réponses sont possibles)

85 réponses

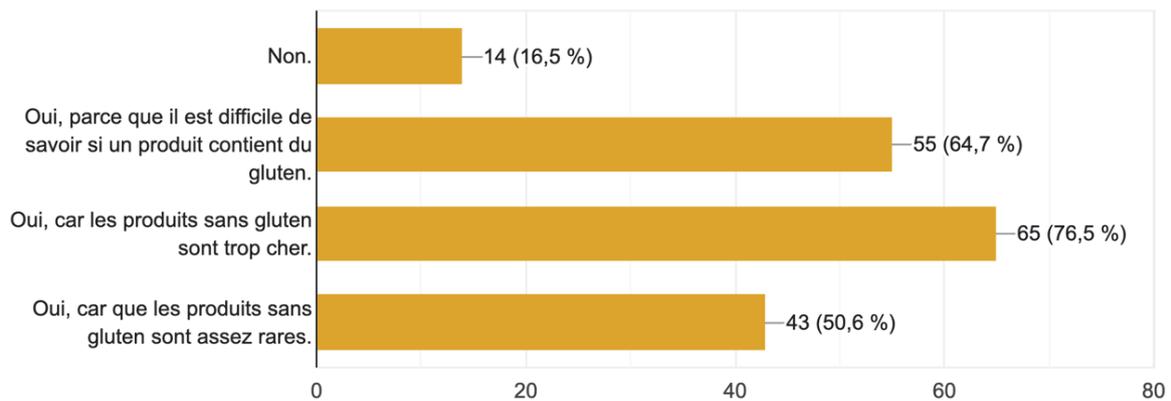


Figure 46 : Difficultés du RSG

3.2.4. Efficacité du RSG

Nous avons également cherché à évaluer l'efficacité du RSG des malades en essayant de savoir s'ils avaient toujours des symptômes de la maladie, les résultats étaient : **(Figure 47)**

- **9.4%** d'eux **n'avaient plus aucun symptôme de la maladie**
- **37.6%** avaient **rarement des symptômes**
- **30.6%** signalent en avoir **de temps en temps**.
- Tandis que **22.4% en avaient toujours** dont 20% malgré leurs RSG strict et 2.4% en avaient parce qu'ils ne suivaient pas du tout de RSG.

Souffrez-vous (votre fille/fils/mère/père souffre-t-il) toujours de symptômes de la maladie ?

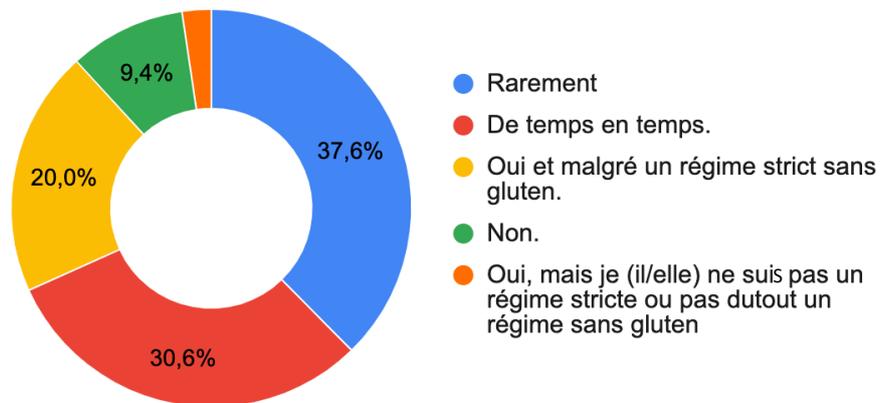


Figure 47 : Efficacité du RSG

3.3. Le Gluten dans les Médicaments et Produits Parapharmaceutiques

3.3.1. Vérifications des produits consommés

Nous nous sommes également intéressés de savoir si notre échantillon vérifiait la composition des produits qu'il consommait. Il s'est avéré que (**Figure 48**) :

- 81.2 % procédaient toujours à cette vérification
- 16.5% le faisaient seulement si un produit était soupçonné
- 2.3% ne prêtaient pas du tout attention à la composition.

Est-ce que vous lisez la composition des produits que vous consommez à la recherche de la présence de gluten ? (ou si votre fille/fils/mère/p...produits qu'il consomme a la recherche de gluten) ?

85 réponses

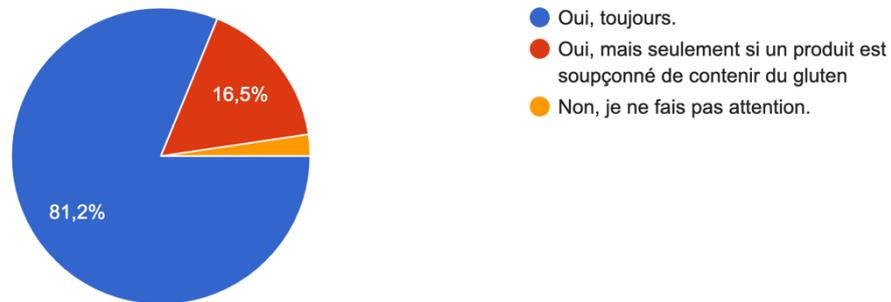


Figure 48 : Vérifications des produits consommés.

3.3.2. Gluten et Médicaments

Nous avons aussi demandé aux participants de notre enquête, s'ils pensaient que les médicaments pouvaient contenir du gluten, 97.6% ont répondu que oui, alors que 2.4% ne pensaient pas que les médicaments pouvaient en contenir (**Figure 49**).

Pensez-vous que les Médicament puissent contenir du gluten ?

85 réponses

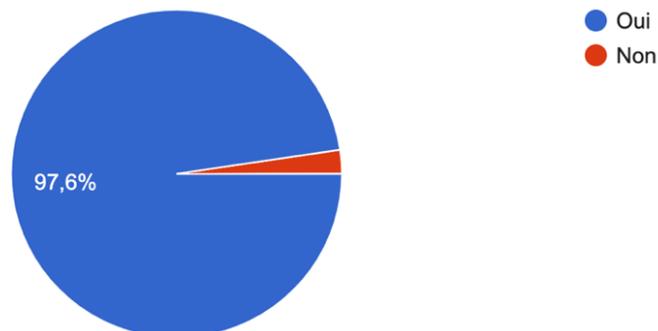


Figure 49 : Avis sur l'éventuelle présence de gluten dans les médicaments

3.3.2.1. Disponibilité des informations

Nous leur avons également demandé s'ils ont déjà cherché à savoir si un médicament contient du gluten et **97.6%** l'ont déjà fait tandis que **2.4%** ne l'ont jamais fait car pour eux les médicaments n'en contenaient pas. (**Figure 50**)

Avez vous déjà cherché à savoir si un Médicament contenait du gluten ?

85 réponses

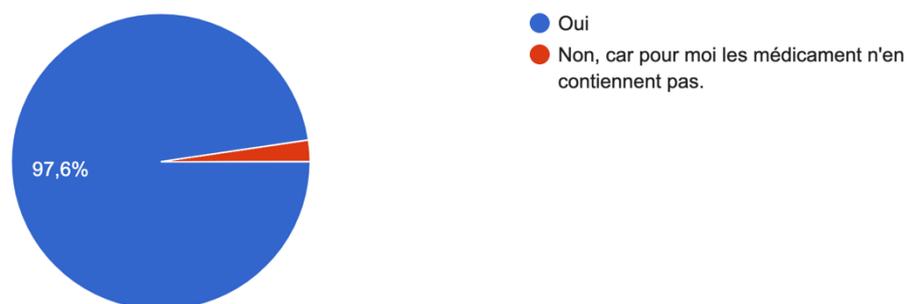


Figure 50 : Recherche de l'éventuelle présence de gluten dans les médicaments

Pour ceux qui ont effectué cette recherche (**Tableau 14**) :

Sources d'information	Pourcentage (Nombre)
Prospectus du médicament	52.9% (n = 45)
Internet	34.1%% (n =29)
Médecin	17.6% (n =15)
Pharmacien	17.4% (n =14)
Fabricant	2.3% (n =2)
Autres	14.1% (n =12)
Non trouvé	21.2% (n=18)

Tableau 14 : Résultats de l'enquête concernant les sources d'informations utilisées pour la détermination de la présence de gluten dans les médicaments

3.3.2.2. Suspicion de médicaments de contenir du gluten

Nous avons également trouvé à travers notre enquête que 57.6% des malades ont déjà arrêté un médicament en soupçonnant qu'il contenait du gluten (**Figure 51**).

Avez-vous déjà arrêté (ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la MC a-t-il arrêté) un Médicament en soupçonnant qu'il contenait du gluten ?

85 réponses

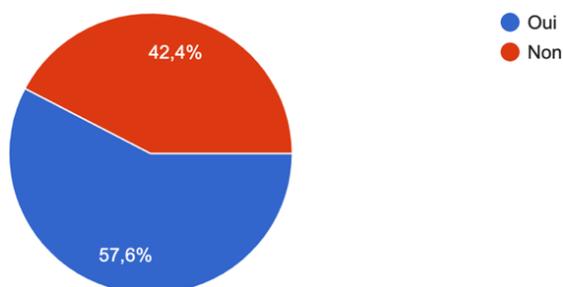


Figure 51 : Suspicion de médicaments de contenir du gluten

Parmi les symptômes qui les ont faits soupçonner (**Tableau 15**) :

Symptômes	Pourcentage (Nombre)
Diarrhée	28.2% (n =24)
Douleurs abdominales	28.2% (n =24)
Fatigue	15.3% (n =13)
Nausée et/ou vomissements	11.8% (n =10)
Constipation	8.2% (n =7)
Anémie	8.2% (n =7)
Rash cutané	3.5% (n =3)
Céphalées	2.3% (n =2)
Autres symptômes non mentionnés	9.4% (n =8)
Aucun symptôme, juste une suspicion	16.5% (n=14)
Non concerné par la question	41.2% (n=35)

Tableau 15 : Résultats de l'enquête concernant les symptômes ayant conduit à l'arrêt des médicaments suspectés de contenir du gluten

3.3.2.3. Rôle des professionnels de la santé

Dans ce sens, nous avons également demandé si les malades ont déjà été orientés par leurs médecins ou pharmaciens pour la prise d'un médicament sans gluten. **(Figure 52)**

- 55.3% ont répondu oui.
- 44.7% ont répondu non.

Est-ce que votre pharmacien ou médecin vous a t-il déjà conseillé/prescrit un médicament "sans gluten" ?

85 réponses

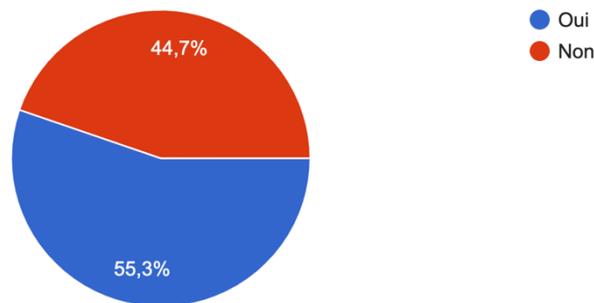


Figure 52 : Conseils par les professionnels de la Santé

3.4. Le Gluten dans les Produits Parapharmaceutiques

3.4.1. Compléments alimentaires

Concernant les compléments alimentaires, 97.6% des participants pensent que les compléments alimentaires peuvent contenir du gluten. Tandis que 2.4% considèrent qu'ils n'en contiennent pas. **(Figure 53)**

Pensez-vous que les Compléments Alimentaires puissent contenir du gluten ?

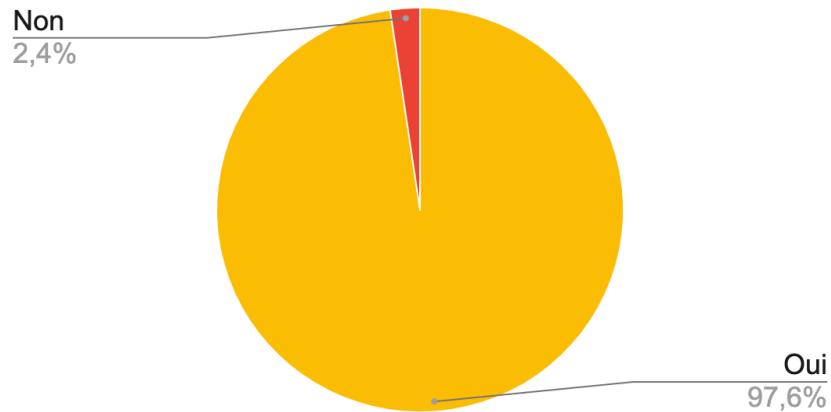


Figure 53 : Avis sur l'éventuel présence de gluten dans les compléments alimentaires

3.4.1.1. Disponibilité des informations

Comme pour les médicaments, nous leur avons également demandé s'ils ont déjà cherché à savoir si un complément alimentaire contenait du gluten (**Figure 54**).

- 80% ont répondu l'avoir déjà fait
- Tandis que 20% affirment que non.

Avez vous déjà cherché à savoir si un Complément Alimentaire contenait du gluten ?

85 réponses

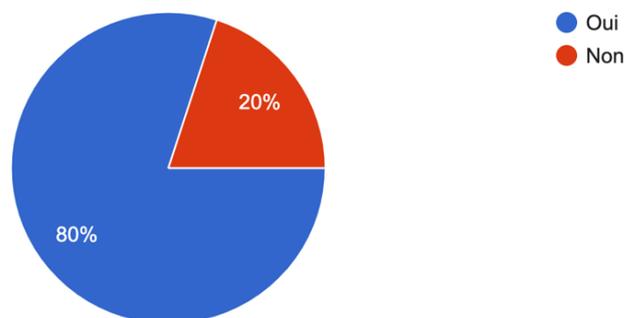


Figure 54 : Recherche de gluten dans les compléments alimentaires

Pour ceux qui ont effectué cette recherche (**Tableau 16**) :

Résultats de la recherche	Pourcentage (Nombre)
Information sur la teneur en gluten souvent trouvée	5.9% (n =5)
Information sur la teneur en gluten souvent non trouvée	18.9% (n =16)
Difficulté à trouver l'information sur la teneur en gluten	47% (n =40)
Information déjà trouvée à travers la Certification « Sans Gluten »	42.3% (n =36)
Information trouvée à travers la composition	20% (n=17)
Demande de conseil auprès des professionnels de la santé (Pharmacien/Médecin/Conseillers en pharmacie ou en parapharmacie)	16.5% (n =14)
Non concerné par la question	14.1% (n=12)

***Tableau 16** : Résultats des recherches concernant la teneur en gluten dans les compléments alimentaires*

Nous avons également essayé de savoir s'ils privilégient l'achat des compléments alimentaires certifiés "Sans Gluten" et (**Figure 55**) :

- 63.9% affirment que oui.
- 26.5% le faisaient que parfois s'ils en trouvent.
- 7.2% ne le font pas et s'assurent juste de la composition du produit
- 2.4% ne prêtaient du tout attention à la certification sans gluten lors de l'achat

Est-ce que vous privilégiez l'achat des Compléments Alimentaire "Certifiés Sans Gluten"?

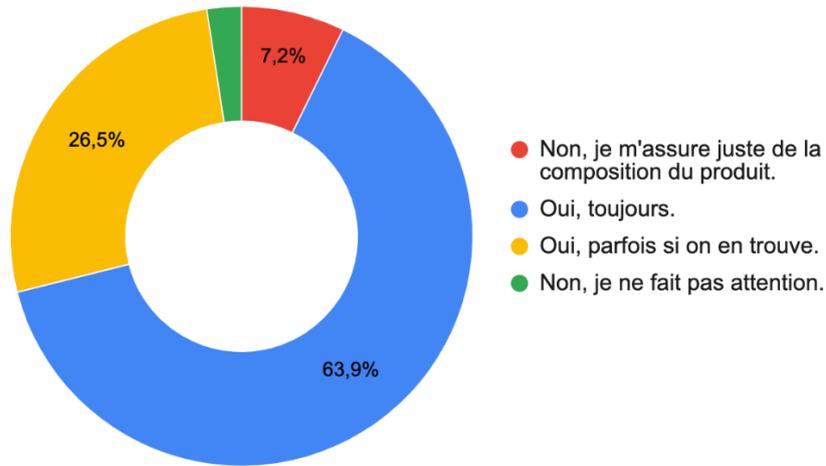


Figure 55 : Achat de compléments alimentaires certifiés "sans gluten"

3.4.1.2. Rôle des professionnels de santé

Dans ce sens, nous avons trouvé que 41.2% des malades ont déjà été conseillés par leurs Médecin ou Pharmacien pour la prise d'un complément alimentaire "sans gluten". Tandis que 58.8% ne l'ont jamais été. (Figure 56)

Est-ce votre pharmacien ou médecin vous a t-il déjà conseillé un complément alimentaire "sans gluten" ?

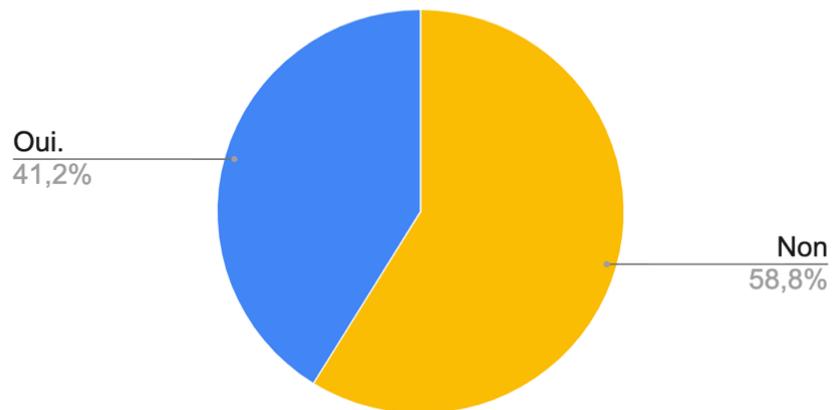


Figure 56 : Conseils sur les compléments alimentaires

3.4.2. Produits cosmétiques

Pour les produits cosmétiques, nous avons trouvé que 71.8% pensaient que les produits cosmétiques pouvaient constituer un danger s'il venait à contenir du gluten. Alors que le reste les considèrent comme sans danger car pour eux soit ce sont des produits qu'on n'allait pas ingérer (25.9%) soit tout simplement car ils ne contiennent jamais de gluten (2.3%) (**Figure 57**) :

Pensez vous que les Produits Cosmétiques d'Hygiène (Dentifrice, Rouge à lèvres...) puissent constituer un danger s'ils contiennent du gluten ?

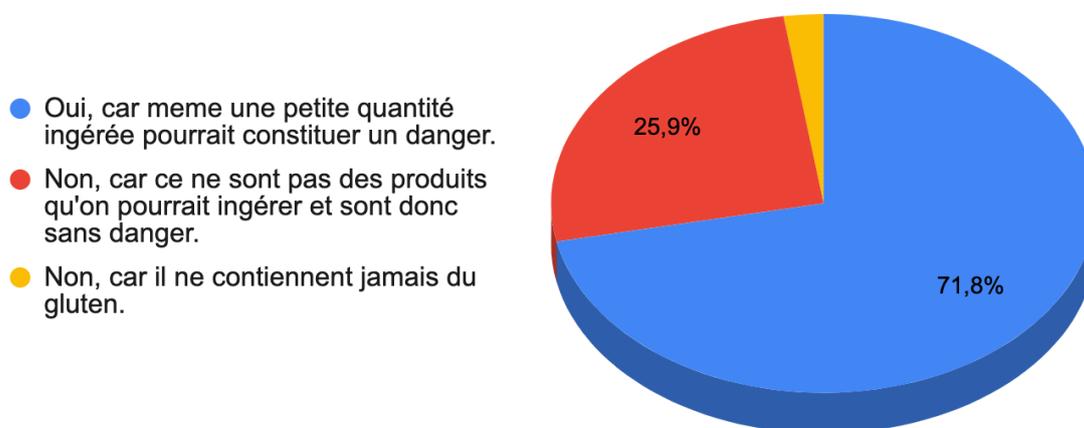


Figure 57 : Avis sur les produits cosmétiques

3.4.2.1. Disponibilité des informations

Quant à l'achat des produits cosmétiques certifiés sans gluten, 24.7% affirment ne jamais en acheter, alors que 12.9% ne savaient même pas que cela existait. Cependant, 23.5% affirment toujours les acheter et 37.6% en achetaient s'ils en trouvaient. Finalement, une minorité (1.3%) seulement signale acheter les produits cosmétiques certifiés sans gluten que s'ils sont disponibles avec cette certification (**Figure 58**).

Achetez-vous des Produits Cosmétiques et d'Hygiène Certifiés "Sans Gluten" ?

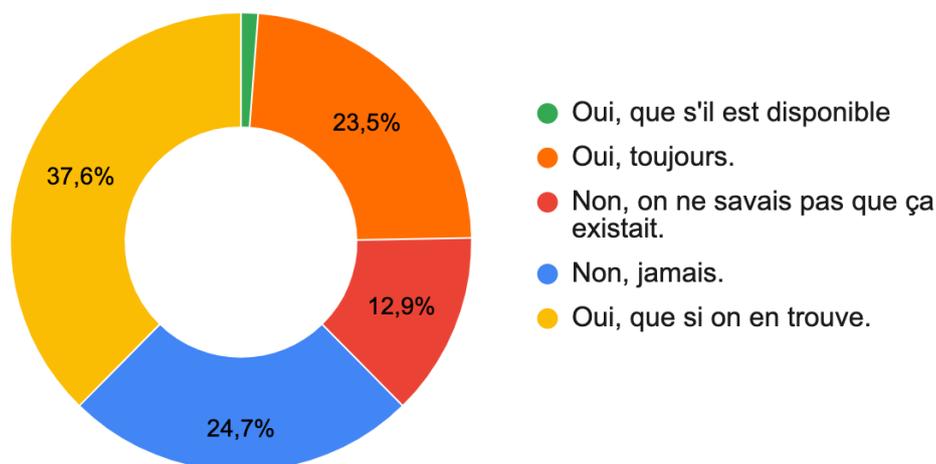


Figure 58 : Achat de Produits Cosmétiques et d'Hygiène certifiés sans gluten

3.4.2.2. Suspicion des produits de renfermer du gluten

Il est également important de signaler qu'environ la moitié des participants affirme avoir déjà arrêté un produit parapharmaceutique en le soupçonnant de contenir du gluten. (**Figure 59**)

Avez-vous déjà arrêté l'usage (ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la MC a-t-il arrêté l'usage) d'un complément alimentaire ou d'un produit cosmétique ou d'hygiène corporel en soupçonnant qu'il contenait du gluten ?

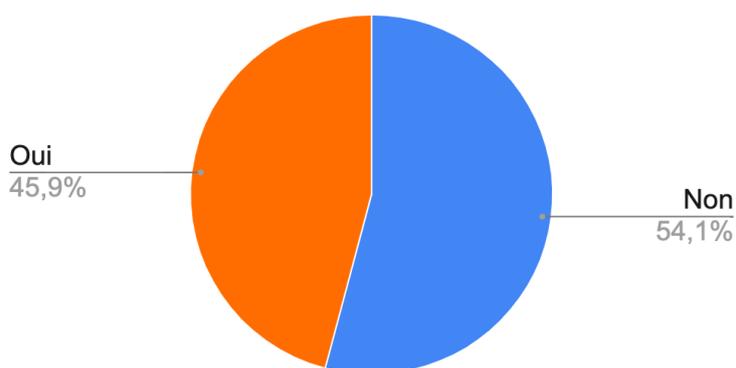


Figure 59 : Suspicion de Produit Parapharmaceutique de contenir du gluten

Parmi les Symptômes évoquant cette suspicion (**Tableau 17**) :

Symptômes	Pourcentage (Nombre)
Diarrhée	9.4% (n =8)
Douleurs abdominales	12.9% (n =11)
Fatigue	17.6% (n =15)
Nausée et/ou vomissements	9.4% (n =8)
Constipation	7% (n =6)
Rash cutané	4.7% (n =4)
Céphalées	1.2% (n =1)
Autres symptômes non mentionnés	4.7% (n =4)
Aucun symptôme, juste une suspicion	25.8% (n=22)
Non concerné par la question	51.8%% (n=44)

***Tableau 17** : Résultats des réponses sur les symptômes évoquant une suspicion de produits cosmétiques de contenir du gluten*

3.5. Certification Sans Gluten

Finalement, nous avons demandé aux participants de notre enquête s'ils pensaient qu'une certification sans gluten serait utile dans les médicaments et dans les produits parapharmaceutiques.

Pour les Médicaments (**Figure 60**) :

- 97.6% des répondants ont affirmé que oui.
- 1.2% seulement ont affirmé que non, soit car pour eux la majorité des médicaments contenait rarement du gluten, soit pour d'autres raisons non mentionnées.
- Nous signalons qu'une personne n'a pas répondu à cette question.

Pour les produits parapharmaceutiques (**Figure 61**) :

- 95.3% ont affirmé que oui.
- 4.7% seulement ne sont pas pour car, soit ils considéraient qu'il était facile de savoir si un produit contenait du gluten à partir de la composition (1.2%) ou soit pour eux, la

majorité des produits contenait une faible teneur négligeable (2.4%) alors qu'une seule personne (1.2%) avait des raisons non mentionnées.

Pensez vous qu'une certification "SANS GLUTEN" serait utile dans les MEDICAMENTS ?

84 réponses

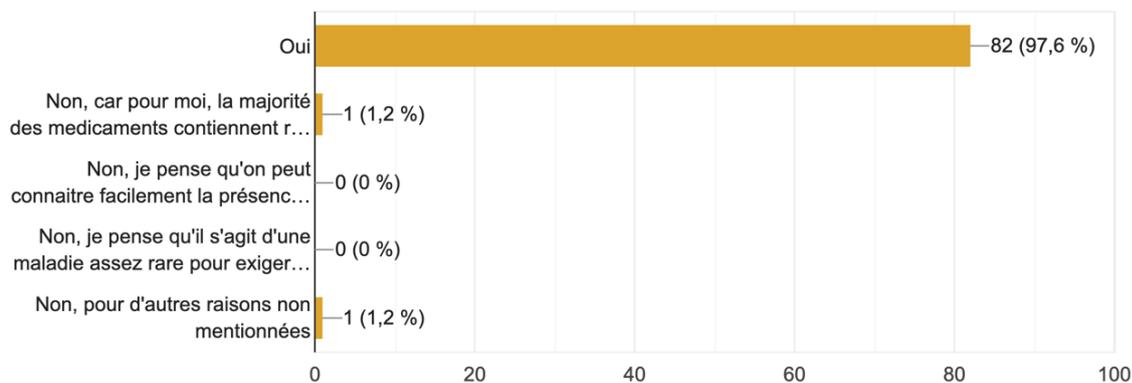


Figure 60 : Avis sur la certification Sans Gluten au sein des médicaments

Pensez vous qu'une certification "SANS GLUTEN" serait utile dans les Produits Parapharmaceutiques ?

85 réponses

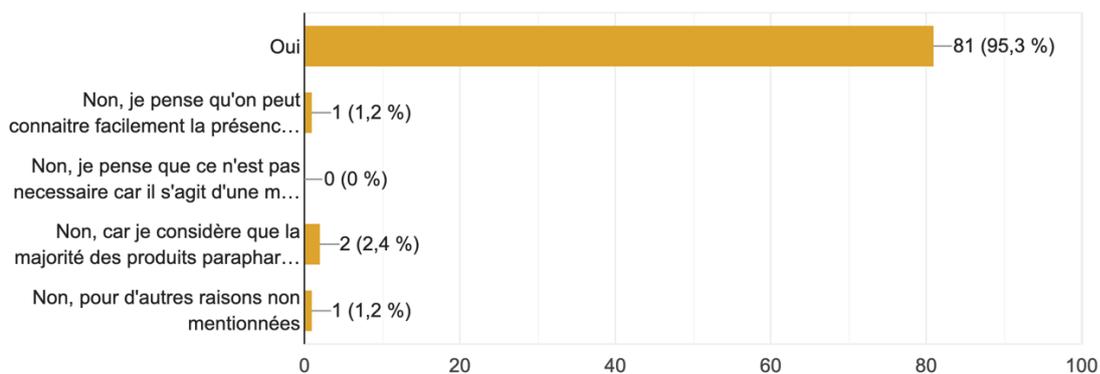


Figure 61 : Avis sur la certification des produits parapharmaceutiques

4. ANALYSE ET DISCUSSION

4.1. Analyse de la population

4.1.1. Caractéristiques

La majorité des répondants à notre enquête était eux même atteint de la MC (85.9%) et l'entourage des patients représentait le reste (14.1%), qui était, pour une grande partie, des parents de malades (11.8%) alors que les filles ou fils de malades ne formaient qu'une petite minorité (2.3%). Nous notons une nette prédominance de la tranche d'âge 18 - 40 ans (61.2%), suivie de la tranche 40-65 ans (29.4%). Ce résultat peut être expliqué par le fait que les réseaux sociaux ont constitué notre principale source de collecte de données, et c'est logiquement cette même tranche d'âge qui en est généralement la plus active.

Dans cette même logique, aucune personne n'était âgée de plus 65 ans, ce qui peut être dû au fait que cette tranche d'âge est forcément moins active sur internet. Les enfants (âge < 18 ans) atteints de cette maladie, ne représentaient aussi qu'un faible pourcentage (9.4%) puisque peu de parents ont pris part à cette enquête (11.8%) et c'est généralement eux qui s'occupent de la gestion de la maladie de leurs enfants.

4.1.2. Découverte de la Maladie

Des études de cohorte prospectives récentes avaient montré que la plupart des patients développe la maladie avant l'âge de 10 ans^{23,24}. Cependant, la MC est de plus en plus souvent diagnostiquée à l'âge adulte. Avant 1980, l'âge moyen des patients diagnostiqués était de 30 ans. Aujourd'hui, il se situerait entre 40 et 45 ans.^{27,28}

Dans notre échantillon, la majorité des malades (77.6%) avait également découvert leur maladie à l'âge adulte. Les autres (21.2%) l'ont découvert lorsqu'ils avaient encore moins de 18 ans, alors que (1.2%) n'ont jamais été diagnostiqués par un médecin mais pensent être atteints de cette maladie.

Nos résultats sont similaires à ceux d'une large enquête publiée en 2012 qui a été menée aux États-Unis auprès de 1 743 personnes dont la MC a été prouvée par biopsie, et qui ont également montré que seulement une minorité (13%) a été diagnostiquée durant son enfance¹⁴². Une autre étude rétrospective descriptive à propos de 47 patients atteints de la MC au Maroc qui s'était déroulée sur une période allant de janvier 2003 à octobre 2007 dans plusieurs centres à Marrakech, avait également trouvé que seulement une minorité (8.1%) des malades était diagnostiquée à l'enfance avec un pic de fréquence durant la tranche d'âge 21 - 40 ans (85%), des résultats qui sont, là encore, pas très loin de ceux de notre enquête.¹⁴³

Il est aussi important de signaler que dans notre étude, 1 personne (1.2%) n'a jamais été diagnostiquée mais pense être atteinte par cette maladie. Un résultat qui rappelle les données d'une analyse de suivi de l'enquête nationale aux États-Unis sur la santé et la nutrition (NHANES) qui avait révélé que l'adoption d'un RSG sans diagnostic de la MC avait triplé entre 2009-2010 (Prévalence de 0,52 %) et 2013-2014 (Prévalence de 1,69 %)⁷¹ ce qui est probablement dû à tous les bienfaits supposés du RSG bien qu'ils ne soient pas toujours basés sur des preuves scientifiques solides.

4.2. Discussion sur le Régime Sans Gluten (RSG)

Comme expliqué auparavant, le seul traitement actuel de la MC est le RSG.

4.2.1. Suivi du RSG

Concernant notre échantillon, tous les malades (100%) étaient sous RSG. Ce résultat témoigne que ces derniers sont conscients de l'importance du RSG pour faire face à leur maladie. Un résultat comparable à celle d'une étude brésilienne d'Araújo et Araújo (2011) où il a été possible de vérifier dans celle-ci que 90% des personnes interrogées croyaient en la thérapie nutritionnelle comme la seule possibilité de contrôler la maladie.¹⁴⁴

Il en est de même pour l'étude britannique de Hall et al (2013) où dans l'ensemble, les attitudes à l'égard de la RSG étaient positives d'où 75,6 % des répondants avaient classé leur RSG comme étant important et 80,8 % comme étant nécessaire¹⁴⁵. Cependant, 83.5% des malades

de notre échantillon étaient sous régime strict, alors que 16.5% étaient sous un régime pas trop strict. Dans ce même sens, l'étude Grecque d'Aspasia et al (2022), avait également présenté un niveau élevé d'adhésion au RSG chez 65,5% des malades, modéré chez 27,5% et faible chez 6,9%.¹⁴⁶

4.2.2. Durée

La majorité des malades de notre enquête sont sous un RSG depuis plus de 1 an : 54% le suivent depuis 1 à 5 ans tandis qu'une minorité seulement suit un RSG depuis moins d'1 an (7.1%). Quant au reste des patients (38.8%), ils étaient sous un RSG depuis plus de 5 ans. Cela témoigne que la majorité de malades, est plus au moins expérimentés vis-à-vis du RSG.

Nos résultats sont là aussi similaires à l'étude canadienne de Zarkadas et al (2012) où un peu plus de 8 % des malades de leur étude suivaient un RSG depuis moins d'un an, 32,4 % depuis 1 à 5 ans et 59,5 % depuis plus de 5 ans.¹⁴⁷

4.2.3. Difficultés de suivre un RSG

Comme mentionné précédemment, le gluten est largement utilisé dans l'industrie alimentaire et d'autres industries en raison de ses diverses propriétés. Pour certains, Il semble surprenant de savoir que le gluten peut être présent dans des articles d'usage quotidien tels que les rouges à lèvres, les médicaments ou encore certains produits alimentaires comme les glaces, les sucreries, les pâtes à tartiner et les assaisonnements, les soupes et les sauces, les boissons maltées et bien d'autres ce qui peut rendre le RSG difficile.

Dans notre enquête, la majorité des malades (83.5%) trouvait des difficultés à suivre un RSG et parmi les raisons citées, il y a lieu de noter ce qui suit :

- Difficulté de savoir si un produit contient réellement du gluten (64.7%)
- Coût des produits sans gluten (76.5%)
- Rareté des produits sans gluten (50.6%).

Concernant la disponibilité et le coût des aliments sans gluten, les plaintes sont courantes et ont été aussi mentionnées dans **plusieurs études** :

Dans l'étude Grecque d'Aspasia et al (2022), 77.2% des participants ont affirmé avoir des difficultés à suivre le RSG avec des raisons similaires à notre enquête tels que la difficulté de trouver des produits « sans gluten » (58.6%) ou encore leurs coûts (66,1%).¹⁴⁶

Dans l'étude brésilienne d'Araújo et Araújo (2011), des personnes atteintes de la MC avaient même déclaré avoir ingéré des aliments contenant du gluten en raison du manque d'alternatives et/ou d'informations dans les aliments trouvés dans les lieux publics. La majorité d'entre eux a également exprimé son insatisfaction concernant le prix et la disponibilité des produits sans gluten¹⁴⁴.

Le même scénario est rapporté dans l'étude britannique de Hall et al (2013) ou encore l'étude canadienne de Zarkadas et al (2012) où des malades avaient même déclaré avoir déjà consommé intentionnellement du gluten.^{145, 147}

Dans ce même sens, Singh et Whelan (2011) ont mené également une enquête sur la disponibilité et le coût des aliments sans gluten, et ont constaté que la disponibilité de ces produits est en effet limitée et qu'ils sont généralement plus chers que leurs homologues standard¹⁴⁸. Leffler et al (2008) ont de leur côté constaté que 51,3 % des patients de l'étude considéraient le coût comme un problème important dans la vie avec la MC.¹⁴⁹

Les questions d'étiquetage peuvent également constituer un obstacle au RSG, dans l'étude de Zarkadas et al (2012), plus des trois quarts des participants au régime depuis plus de 5 ans ont déclaré avoir encore des difficultés avec l'étiquetage des aliments¹⁴⁷. Hall et al (2013) ont constaté qu'un étiquetage plus clair et universel des produits est un facteur qui pourrait faciliter le respect du régime alimentaire pour les patients atteints de la MC.¹⁴⁵

4.2.4. Efficacité

Nous avons également cherché à évaluer l'efficacité du RSG des malades en essayant de savoir s'ils avaient toujours des symptômes de la maladie. Les résultats étaient qu'une très grande partie des malades (90.6%) disposait d'une persistance des symptômes de la MC malgré le RSG, dont 37.6% en avait que rarement et 30.6% seulement de temps en temps. Tandis que 22.4% était toujours symptomatique dont 20% malgré leur RSG strict alors que 2.4% en avaient parce qu'ils ne suivaient pas du tout de RSG.

Contrairement à l'étude Grecque d'Aspasia et al, la majorité (67.2%) des personnes interrogées n'avait plus de symptômes après la mise en place du RSG alors qu'une minorité (32,8 %) est restée symptomatique malgré le RSG, dont 29 % ont rapporté une résolution partielle des symptômes¹⁴⁶. Dans l'étude de suédoise de Roos et al, près de la moitié des participants (40,7 %, - 42,2 %) ont déclaré avoir des symptômes persistants de la MC malgré un RSG.¹⁵⁰

Cette discordance entre les résultats des différentes études peut être expliquée en partie par la grande variation des difficultés à suivre un RSG d'un pays à un autre ce qui va également influencer plusieurs paramètres nécessaires à une bonne adhérence au RSG comme par exemple la disponibilité des produits sans gluten, une meilleure connaissance de la MC par le malade ou même la population générale. La méconnaissance de la MC et sa restriction alimentaire stricte dans la population générale peuvent également causer des problèmes aux patients¹²⁸.

Par exemple, prendre un repas au restaurant, constitue un problème en raison de la méconnaissance du personnel des restaurants concernant le RSG. Dans une étude menée au Royaume-Uni, des chercheurs ont constaté que moins de 20 % des chefs cuisiniers interrogés avaient déjà entendu parler de la MC et que 78,6 % des patients interrogés se sentaient limités en mangeant des aliments non préparés à la maison.¹⁵¹

Dans une étude similaire menée aux États-Unis, 77 % des chefs cuisiniers ont déclaré avoir entendu parler de MC. Malgré cela, certains chefs qui prétendaient avoir entendu parler de MC ont commis des erreurs lors de la classification des aliments contenant du gluten ou sans

gluten. Cette situation présente un risque pour les personnes atteintes de la MC. Si les chefs et le personnel de restaurants n'ont pas reçu de formation formelle sur les aliments contenant du gluten, les patients peuvent être exposés par inadvertance au gluten lorsqu'ils dînent au restaurant. Toujours dans cette étude, des questionnaires destinés aux personnes atteintes de MC ont révélé que 63% d'entre eux évitent les restaurants à cause du RSG.¹⁵²

La connaissance de la maladie et du traitement diététique peut également être associée à l'observance du régime alimentaire. Dans l'étude de Roma et al (2010), les connaissances ont été jugées suffisantes par seulement 42,5 % des participants et ce fait pourrait être associé à la conformité relativement faible constatée dans cette étude par le biais d'un questionnaire (58 %). En revanche, chez les patients ayant des connaissances suffisantes, une observance de 80,6 % a été observée. Les motifs de non-observance rapportés étaient une appétence médiocre (32 %), des repas à l'extérieur de la maison (17 %), une faible disponibilité des produits (11 %) et une maladie asymptomatique diagnostiquée par dépistage (11 %).¹⁵³

4.3. Discussion sur le Gluten dans les Médicaments et les Produits

Parapharmaceutiques

4.3.1. Vérifications de la composition des produits consommés

La vérification des produits consommés est importante afin de dépister tout produit pouvant renfermer du gluten afin de l'éviter. Cette étape fait partie de l'éducation des patients au RSG d'autant plus que le gluten peut se trouver dans certains produits pas du tout suspectés comme signalé auparavant.

Dans notre échantillon, il s'est avéré que 97.7 % ont déclaré le faire. Il s'agit d'un pourcentage relativement élevé qui vient là encore confirmer que notre échantillon est conscient de l'importance du RSG et connaît bien les conséquences de la consommation du gluten. Parmi ceux qui ont déclaré faire cette vérification, 81.2% le faisaient pour tous les produits alors que 16.5% seulement si un produit était soupçonné de contenir du gluten. Par ailleurs, 2.3% ne prêtaient pas du tout attention à la composition.

Nos résultats sont assez similaires à l'étude grecque d'Aspasia et al qui ont trouvé que 95.5% des malades lisaient les étiquettes des aliments et 91.4% considéraient cela comme utile¹⁴⁶. De même pour l'étude brésilienne d'Araujo et Araujo où 77.14% des malades lisaient aussi les étiquettes des fabricants sur les produits¹⁴⁴ ou encore dans l'étude canadienne de Zarkadas et al, nous retrouvons que la lecture de chaque liste d'ingrédients alimentaires, faisait parties des stratégies souvent utilisées par les plus grands pourcentages de répondants (96.1%).¹⁴⁷

4.3.2. Gluten et Médicaments

Comme mentionné précédemment, le gluten peut éventuellement être présent dans les médicaments. Dans ce sens, la majorité des malades (97.6%) pensent également que les médicaments pourraient en contenir et ont par ailleurs déjà cherché à savoir si un médicament en contenait. Cependant, savoir si un médicament contient du gluten constitue un véritable défi pour certains puisque, cette information n'est pas toujours évidente à obtenir. D'ailleurs dans l'étude canadienne de de Zarkadas et al, parmi les difficultés spécifiques signalées auprès des malades, nous trouvons que 35,7 % rapportent la difficulté de déterminer la teneur en gluten des médicaments et des vitamines en vente libre et 29,6 % dans les médicaments sur ordonnance.¹⁴⁷

Lire la composition d'un médicament, peut dans certains cas, orienter le malade mais il faut déjà qu'il connaisse tous les excipients qui sont susceptibles d'apporter du gluten ce qui n'est pas toujours le cas d'autant plus que les malades peuvent appartenir à une certaine catégorie sociale et culturelle ne leur permettant pas d'analyser les différentes compositions.

Dans ce contexte, le malade peut également avoir recours à d'autres sources d'informations comme internet, son médecin ou pharmacien ou voir même en contactant directement le fabricant comme le montre les résultats de notre enquête (**Tableau 14**).

Par ailleurs, même si un médicament ne contient aucune source potentielle de gluten, le fabricant peut ne pas pouvoir attester que son produit est exempt du gluten mais uniquement qu'il ne comprend aucun excipient susceptible d'en contenir. Ce manque de clarté vis-à-vis de la présence du gluten dans un médicament, comme développé précédemment, pourrait

constituer un risque pour les patients sensibles pouvant entraîner un problème d'observance, car un patient peut ne pas adhérer à un schéma thérapeutique prescrit où voir modifier son traitement en raison d'informations inconnues ou suspectées, même si le médicament ne montre aucune présence de gluten après une analyse quantitative. Sur ce point, nous avons constaté à travers notre enquête que 57.6% des malades ont déjà arrêté un médicament en soupçonnant qu'il contenait du gluten. Un pourcentage considérable mais qui reste tout de même très élevé par rapport aux résultats d'une large enquête menée en 2014 aux USA auprès de patients atteints de la MC et de la SGNC (avec un nombre total de répondants de 5 623), qui avait précisé que 25% ont déclaré suspecter un événement indésirable causé par le gluten ou les sujets avaient nommé 242 médicaments différents soupçonnés de provoquer une réaction au gluten.¹²⁶

Dans notre enquête, les patients ayant arrêté un médicament soupçonné de contenir du gluten avaient eu divers symptômes (**Tableau 15**). Tous ces symptômes rapportés par les malades sont considérés similaires à ceux d'une réaction au gluten dans le cadre de la MC mais ils ne sont pas tout de même spécifiques, et c'est un véritable problème d'imputabilité puisque ces derniers peuvent être de simples effets indésirables du médicament et non pas dus à la présence du gluten. Ils peuvent également ne pas être dus aux médicaments eux même mais plutôt à la consommation d'autres produits et qui ont tout simplement coïncidé avec la prise du médicament.

Un autre cas peut poser problème, c'est celui de certains médicaments qui peuvent provoquer des entéropathies de type cœliaque sans pour autant contenir du gluten ce qui peut créer une véritable confusion. C'est notamment le cas du médicament au nom d'« Olmesartan » qui peut provoquer des entéropathies de type cœliaque. Ce dernier ne contient pas de gluten, mais les patients peuvent avoir des symptômes gastro-intestinaux.⁸⁸

Finalement, pour éliminer toute suspicion de médicament de la part des malades pouvant les conduire à des problèmes d'observance, il nous semble que le meilleur moyen est d'avoir une information claire vis-à-vis de la teneur du gluten dans le médicament. Dans ce sens, la majorité (97.6%) de nos participants juge utile une certification « sans gluten » dans les médicaments,

alors que seulement une très petite minorité (2.3%) n'est pas du même avis car pour elle la majorité des médicaments contenait rarement du gluten ou pour d'autres raisons non mentionnées.

4.3.3. Gluten et les Compléments Alimentaires

Comme signalé précédemment, les suppléments alimentaires y compris les suppléments à base de plantes, de vitamines et de minéraux peuvent être une source potentielle de gluten dans lesquels nous pouvons le trouver sous la forme de céréales ajoutées, d'herbes céréalières ou d'ingrédients dérivés de céréales contenant du gluten¹²⁷ ou encore plus rarement sous forme de contamination croisée lors du processus de fabrication. Mais étant donné que les suppléments sont couverts par les réglementations sur l'étiquetage « sans gluten », ces mêmes suppléments étiquetés « sans gluten » doivent pouvoir être consommés en toute sécurité. Pour ceux qui ne sont pas étiquetés ou certifiés « sans gluten », il est important de lire la notice pour savoir quels ingrédients sont utilisés pour leurs fabrications¹²⁷.

Dans notre enquête, la majorité (97.6%) des participants pensait que les compléments alimentaires peuvent contenir du gluten. Tandis qu'une minorité seulement (2.4%) considère qu'ils n'en contiennent pas, à l'inverse des données de l'enquête menée aux USA par la NSF (National Science Foundation) citée antérieurement, laquelle a révélé qu'auprès de 1000 consommateurs américains, 62 % pensent que les compléments alimentaires ne peuvent pas contenir du gluten¹³⁶. Cette discordance de résultats peut être expliquée par les caractéristiques de notre population étant essentiellement issue des réseaux sociaux et serait donc plus attentive aux sources potentielles du gluten par rapport à la population générale. Et dans cette même logique, nous avons également remarqué que la majorité des participants à notre enquête (80%) a déjà cherché à savoir si un complément alimentaire contenait du gluten.

Comme pour les médicaments, l'information sur la présence de gluten dans un complément alimentaire peut présenter des défis assez similaires. Comme le montre notre enquête (**Tableau 16**), 18.9% signalent n'avoir pas pu trouver d'information sur la teneur en gluten dans un complément alimentaire, 47% signalent des difficultés à en trouver. Nous avons aussi remarqué

que la majorité des répondants à notre questionnaire privilégiait les compléments alimentaires certifiés sans gluten (63.9%).

Il nous apparaît également qu'une certification « sans gluten » dans les compléments est un bon moyen pour permettre aux patients atteints de MC d'en consommer en toute tranquillité. D'autant plus que celle-ci existe déjà dans de nombreux compléments alimentaires. D'ailleurs dans notre enquête, environ de 42.3% signalent avoir déjà trouvé l'information quant à l'absence du gluten à travers cette certification. Dans cette même logique, si les fabricants le souhaitent, ils peuvent également certifier leurs produits « sans gluten » à travers les différentes certifications proposées par divers organismes nationaux ou internationaux. Cela pourrait donner une valeur supplémentaire à leurs produits et d'ailleurs de plus en plus de personnes, même non atteintes de troubles liés au gluten, se mettent sous RSG pour les bienfaits relayés non basés sur des preuves scientifiques solides.

4.3.4. Gluten et les Produits Cosmétiques

Il peut être également surprenant pour certains de savoir que le gluten peut être présent dans certains produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle comme le dentifrice, rouge à lèvres ou encore les lotions appliquées sur les mains. Cependant, toute source de gluten pouvant être ingérée peut-être nocive pour les patients atteints de MC.

Dans notre enquête, nous avons trouvé qu'une bonne partie des personnes interrogées (71.8%) pensait aussi que les produits cosmétiques pouvaient constituer un danger s'il venait à contenir du gluten. Alors que le reste, le considère comme sans danger : soit parce que ce sont des produits qu'on n'allait pas ingérer (25.9%) ou parce pour eux ils ne contenaient jamais du gluten (2.3%) Dans ce contexte, plusieurs de nos répondants (12.9%) ne savaient même pas qu'une certification « sans gluten » existait dans les produits cosmétiques alors que (62.4%) ont déclaré en acheter dont (24.7%) affirment toujours le faire. Il est également important de signaler qu'environ la moitié des participants (45.9%) affirme avoir déjà arrêté produit parapharmaceutique en le soupçonnant de contenir du gluten.

Des symptômes qui ressemblent dans ce cas aussi à ceux de la MC (**Tableau 17**) mais ne sont pas spécifiques non plus. Ces symptômes peuvent être des effets indésirables de ces produits comme ils peuvent être provoquer simplement par d'autres produits dont l'usage a coïncidé avec l'usage de celui cosmétiques. Il est par conséquent très difficile d'incriminer les produits cosmétiques car il semble peu probable qu'ils apportent beaucoup de gluten au régime alimentaire, les consommateurs peuvent toutefois être préoccupés par l'utilisation des produits qui pourraient contenir des ingrédients dérivés du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine spécialement ceux qui pourraient être ingérés par inadvertance.

Dans ce sens, l'étude citée précédemment qui avait été faite sur 66 produits d'hygiène buccale et cosmétiques, avait révélés que tout de même 4 d'entre eux (soit 6 %) avaient bien une teneur en gluten >20 ppm (dentifrices : 20,7 ppm, 31,4 ppm et 35 ppm ; rouges à lèvres : 27,4 ppm)¹⁴¹. Par contre, sur une autre étude publiée sur le *Journal de l'Académie de nutrition et de diététique* en septembre 2012 qu'on avait également citée précédemment et dont le but était de fournir une évaluation préliminaire de la teneur en gluten de quatre produits pour les lèvres et de deux lotions contenant des ingrédients dérivés du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine, a montré qu'aucun des produits testés ne contenait de gluten quantifiable.¹⁴⁰

Par conséquent, une étude formelle beaucoup plus importante sur la teneur en gluten des cosmétiques pouvant être utilisés sur les lèvres et les mains, contenant des ingrédients dérivés du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine serait nécessaire pour en tirer des conclusions définitives. Mais néanmoins, comme développé précédemment, les malades les plus sensibles peuvent privilégier, pour une sécurité maximale et dans la limite de la disponibilité, les produits certifiés sans gluten d'autant plus que plusieurs existent déjà sur le marché. D'un autre côté, et comme pour les compléments alimentaires, les fabricants peuvent aussi s'ils le souhaitent, donner une valeur supplémentaire à leurs produits en les certifiant « sans gluten ».

Dans ce sens, la majorité (95.3%) de nos participants juge utile une certification « sans gluten » dans les produits parapharmaceutiques, alors que seulement une très petite minorité (4.7%) était d'avis différent.

4.4. Discussion sur le Rôle des Professionnels de la Santé

De manière générale, les professionnels de la santé constituent pour les malades une source fiable et importante pour répondre à toute sorte de question en relation avec leur maladie y compris sur leur RSG. Dans notre enquête, nous avons trouvé que plus de la moitié des malades (55.3%) ont déjà été orientés par leur médecins ou pharmaciens pour la prise d'un médicament sans gluten et un peu moins (41.2%) pour les compléments alimentaires « sans gluten ». Cela témoigne l'impact important que pourrait avoir les professionnels de la santé sur le choix de médicament/produit parapharmaceutique sûr.

4.4.1. Rôle des Pharmaciens

La contribution des pharmaciens à la sécurité des médicaments est historiquement centrée sur la dispensation. Ils jouent un rôle clé pour déterminer si l'utilisation de médicaments peut compromettre l'observance du RSG chez les patients sensibles. Ils doivent également soutenir les patients atteints de MC et d'autres troubles liés au gluten, en étant prêt à les informer sur le RSG et à résoudre toutes sortes de préoccupations concernant la maladie.¹²⁶

Dans ce sens, le guide cité auparavant, proposé par le « GIG » (Gluten Intolerance Group) a été développé dans l'objectif d'aider les pharmaciens à vérifier le statut sans gluten des médicaments (**Figure 36**).¹²⁷

De plus, comme il a été déjà décrit, le rôle du pharmacien ne se limiterait pas uniquement à cela, en effet, ceux qui perçoivent les signes et les symptômes de la MC peuvent orienter le patient vers un médecin, réduisant ainsi le délai de diagnostic. Les résultats d'une enquête auprès des pharmaciens, menée en 2018, afin d'évaluer l'auto-évaluation et la connaissance réelle de la MC et d'identifier les domaines où une formation complémentaire pourrait être nécessaire, ont indiqué que 95 % de tous les répondants ont convenu que les pharmaciens jouent un rôle dans l'identification de la maladie. Mais malgré que de nombreux pharmaciens d'officine connaissaient les faits les plus courants sur la MC, 41 % d'entre eux se percevaient comme ayant une connaissance faible ou limitée de la maladie et seulement 27 % ont déclaré que leur compréhension de la MC était de base ou avancée.¹²⁶

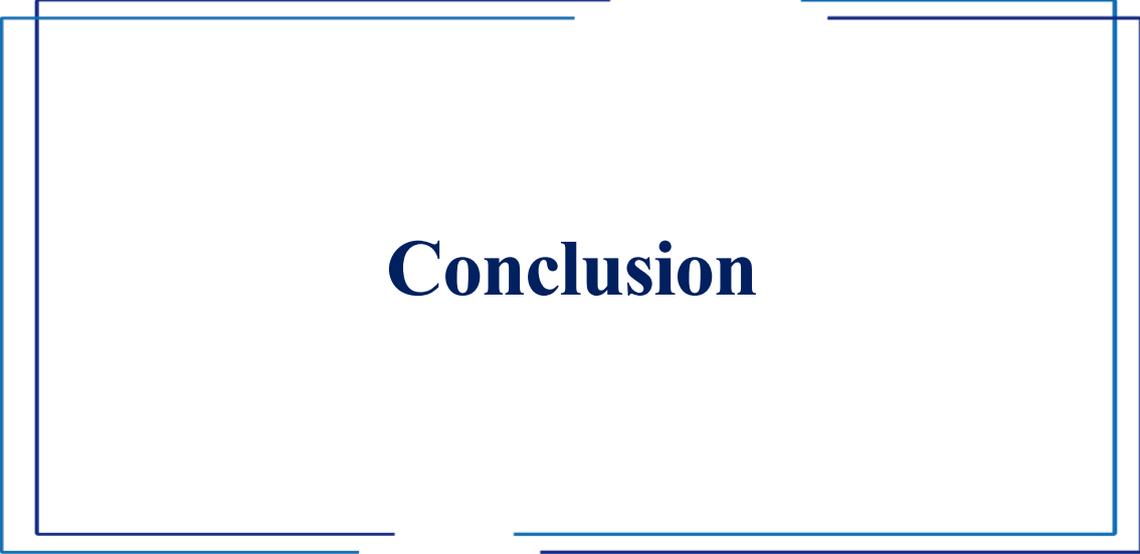
4.4.2. Rôle des Médecins

Les Médecins ont un rôle important dans le diagnostic, PEC et suivi de la MC. Avant de prescrire des médicaments à un patient atteint de MC, il est nécessaire pour le médecin d'examiner minutieusement leurs compositions pour identifier les ingrédients et leurs sources réelles afin de savoir s'ils sont sûrs ou non pour ce dernier. Dans le tableau ci-dessous (**Tableau 18**) publié sur un article scientifique intitulé « tout ce que le médecin doit savoir sur le RSG » nous retrouvons une revue des excipients de médicaments abordés auparavant pouvant poser problème lorsqu'ils sont trouvés dans la composition des médicaments, suppléments de vitamines et de minéraux.¹⁵⁴

La responsabilité de la sécurité des médicaments et des suppléments incombe au médecin qui les prescrit. Cependant, il serait peu pratique et difficile pour lui de savoir précisément quels médicaments sont « sans gluten ». Une demande de la part du médecin pourrait inviter le pharmacien à vérifier la sécurité du médicament. Il peut également être utile d'éviter les substitutions génériques, dont les sources peuvent changer fréquemment¹⁵⁵. La même approche pourrait éventuellement être appliquée aux produits parapharmaceutiques.

Excipients	Commentaires	Source d'excipients
Amidon / Amidon modifié	Éviter si source non connue	Autorisé : Fécule d'arrow-root, de riz, de maïs, de tapioca ou de pomme de terre Non Autorisé : Blé, Amidon de son, Amidon de germe de blé
Amidon pré-gélatiné	Source doit être connue	Autorisé : Maïs ou Tapioca Non Autorisé : La sécurité des médicaments contenant de l'amidon de blé est remise en question
Dextrimaltose	Source doit être connue Généralement traité par action enzymatique du malt d'orge ou de la farine de maïs	Autorisé : Farine de maïs Non autorisé : Malt d'orge
Malt/ Sirop à base de malt	Non accepté	Restreint : Orge
Dextrines/Dextrates/Cyclodextrines	Source doit être connue	Autorisé : Amidon de maïs, de riz, de tapioca ou de pomme de terre. Non autorisés : blé, orge, amidon de blé.
Maltodextrine	Source doit être connue	Non autorisé éventuellement à partir de blé ou d'avoine
Glycolate d'amidon de sodium	Source doit être connue	Autorisé : fécule de pomme de terre, de maïs, de ruche ou de tapioca.
Couleur caramel	Généralement, pas sûr	Non autorisé : généralement dérivé de sirop de malt d'orge ou d'hydrolysats d'amidon non identifiés.
Polyols	Généralement sûr	Autorisés : sorbitol, maltitol, xylitol, mannitol ; lactitol, hydrolysats d'amidon hydrogénés.

Tableau 18 : Excipients contenus dans les médicaments et leurs sources (sûres ou non) ¹⁵⁴



Conclusion

La MC est devenue de plus en plus fréquente auprès de la population générale, son seul traitement actuel est le RSG strict à vie. Les patients ainsi que les prestataires de soins peuvent parfois trouver difficile de déterminer si le gluten est présent ou non dans un médicament ou un produit parapharmaceutique. Cela peut engendrer une certaine anxiété, un manque de confiance, des substitutions, des problèmes d'observance ou voire même une exposition accidentelle au gluten.

Concernant les médicaments, même si une majorité ne semble pas contenir des sources potentielles de gluten, il serait tout de même utile d'avoir des informations claires concernant sa présence ou son absence. Il est également nécessaire d'approfondir les recherches afin de déterminer si les quantités de gluten présentes dans certains médicaments, même minimes, pourraient avoir une signification clinique particulièrement chez les malades les plus sensibles. En outre, nous recommandons que des initiatives soient d'avantage prises par les fabricants sur l'étiquetage vis-vis de la présence ou absence de gluten dans leurs produits afin de prévenir des futurs événements indésirables évitables par manque de clarté.

Quant aux produits parapharmaceutiques, il est à préciser que de nombreux fabricants étiquettent déjà leurs produits comme étant sans gluten. Nous encourageons donc cette initiative pour permettre aux patients atteints de la MC d'en consommer sans aucun risque.

Les résultats de notre enquête ont également montré que l'éventuelle présence de gluten dans les médicaments et les produits parapharmaceutiques représente une vraie source de préoccupation pour la plupart des malades. Ces résultats associés aux données de la littérature constituent une base préliminaire pour des études plus approfondies dans ce sens.

In fine, il nous semble aussi important d'établir un modèle de collaboration entre les patients et la pharmacie communautaire, les médecins prescripteurs ainsi que les fabricants pour compléter le parcours du patient dans la prise en charge de sa maladie en lui fournissant les réponses nécessaires sur ce sujet.



RESUMES

Résumé

Titre : La Maladie Cœliaque : place du gluten dans les médicaments et les produits parapharmaceutiques

Auteur : ECHIGUER Chemsdine

Mots-clés : Maladie Cœliaque, Gluten, Médicaments, Produits parapharmaceutiques.

La Maladie Cœliaque est une pathologie de plus en plus répandue auprès de la population générale. Actuellement, son seul traitement est le régime sans gluten strict à vie, qui n'est pas évident car ce dernier est présent dans divers produits consommés au quotidien.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la place qu'occupe le gluten au sein des médicaments et des produits parapharmaceutiques pouvant parfois poser problème car ce dernier peut y être présent à travers divers composants. Un manque de clarté sur ce sujet peut induire de l'anxiété, des problèmes d'observance ou voire une exposition accidentelle au gluten chez les malades. Les résultats de notre enquête, menée auprès de patients atteints de cette maladie ainsi que de leur entourage, ont montré que la présence de gluten dans ces produits représente une vraie source de préoccupation pour la plupart des malades. Même si une grande partie des médicaments ne semble pas contenir des sources potentielles de gluten, il serait tout de même utile d'avoir des informations claires concernant sa présence ou son absence. Il est également important d'approfondir les recherches afin de déterminer si les quantités de gluten présentes dans certains médicaments, même minimes, peuvent-elles avoir une signification clinique particulièrement chez les malades les plus sensibles. Concernant les produits parapharmaceutiques, de nombreux fabricants étiquettent déjà leurs produits comme étant sans gluten. Nous encourageons donc cette initiative pour permettre aux patients atteints de cette maladie de les consommer sans aucun risque.

Pour conclure, nos données associées à celles de la littérature constituent une base préliminaire pour des études plus approfondies dans ce sens. Il nous semble aussi important d'établir un modèle de collaboration entre les patients et les pharmaciens, les médecins prescripteurs ainsi que les fabricants pour compléter le parcours du patient dans la gestion de sa maladie en lui fournissant les réponses nécessaires sur ce sujet.

Abstract

Title : Celiac disease: place of gluten in medicines and parapharmaceutical products

Author : ECHIGUER Chemsdine

Keywords : Celiac disease, Gluten, Medicines, Parapharmaceutical products

Celiac disease is a pathology that has become more common among the general population. Currently, its only effective treatment is a gluten-free diet, which is not easy to manage because gluten can be present in various products that we consume on a daily basis.

In this work, we were interested in the place of gluten in medicines and parapharmaceutical products, which can sometimes be a problem because various components can bring gluten to these products. A lack of clarity on this subject can lead to anxiety, compliance problems or even accidental exposure to gluten among patients. The results of our survey, which was conducted with celiac patients and their families, also showed that the presence of gluten in medicines and parapharmaceutical products is a real concern for most patients. Even though a large proportion of medicines do not seem to contain potential sources of gluten, it would be useful to have clear information about the presence or absence of gluten and also continue research to determine whether the amounts of gluten present in some of them, even if minimal, could have a clinical significance, especially in the most sensitive patients. For parapharmaceutical products, there are already many manufacturers who label their products as gluten-free, we encourage this initiative to allow patients with this disease to consume these products without risk of accidental exposure to gluten.

To conclude, our data associated with those of the literature review constitute a preliminary basis for further studies in this subject. It is also important to establish a model of collaboration between patients, pharmacists, prescribing physicians and manufacturers to complete the patient's pathway in the management of his disease by providing the necessary answers on this subject.

ملخص

العنوان: مرض السيلياك: مكانة الغلوتين في الأدوية والمنتجات شبه الصيدلانية

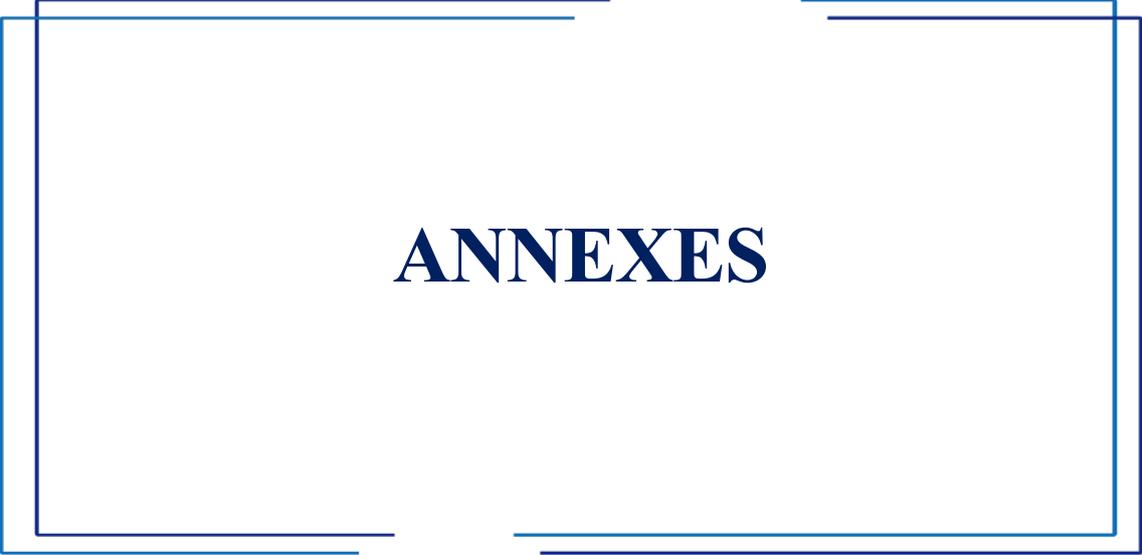
المؤلف: شمس الدين الشيكري

الكلمات المفتاحية: مرض السيلياك، الغلوتين، الأدوية، المنتجات شبه الصيدلانية.

مرض السيلياك هو مرض أصبح منتشرًا بين عامة السكان. علاجه الحالي الوحيد هو النظام الغذائي الخالي من الغلوتين وهو ليس سهل على جميع لأن الغلوتين يمكن أن يكون موجودًا في العديد من المنتجات التي نستهلكها يوميًا.

في هذا العمل، كنا مهتمين بمكانة الغلوتين في الأدوية والمنتجات شبه الصيدلانية التي يمكن أن تسبب مشاكل في بعض الأحيان لأن بعض المكونات يمكن أن تجلبه إلى هذه المنتجات. يمكن أن يؤدي عدم الوضوح حول هذا الموضوع إلى القلق أو مشكلات الالتزام بالأدوية الموصوفة أو حتى التعرض عن غير قصد للجلوتين لدى المرضى. أظهرت نتائج استطلاعنا، الذي أجريناه مع مرضى السيلياك وعائلاتهم المقربة، أن وجود الغلوتين في الأدوية والمنتجات شبه الصيدلانية هو مصدر قلق حقيقي لمعظم المرضى. على الرغم من أن العديد من الأدوية لا يبدو أنها تحتوي على مصادر محتملة للغلوتين، إلا أنه لا يزال من المهم الحصول على معلومات واضحة حول وجوده أو غيابه ومواصلة البحث لتحديد ما إذا كانت كميات الغلوتين الموجودة في بعض الأدوية، حتى لو كانت قليلة، يمكن أن يكون لها تأثير، خاصة على المرضى الأكثر حساسية. بالنسبة إلى المنتجات شبه الصيدلانية، هناك العديد من الشركات التي تصنف منتجاتها على أنها خالية من الغلوتين، نشجع هذه المبادرة للسماح للمرضى المصابين بهذا المرض باستهلاك هذه المنتجات دون خطر التعرض عن غير قصد للغلوتين.

ختامًا، فإن بياناتنا بالاقتران مع البيانات الواردة في الأدب العلمي تشكل أساسًا أوليًا لمزيد من الدراسات المعمقة في هذا المجال. نعتبر أيضًا أنه من المهم إنشاء نموذج للتعاون بين المرضى والصيدلة والأطباء والمصنعين لإكمال رحلة المريض في إدارة مرضه من خلال تقديم الإجابات اللازمة حول هذا الموضوع.



ANNEXES

Questionnaire de l'enquête

Q1 : Quel est votre lien avec la Maladie Cœliaque (MC) ? *

- Je suis moi-même atteint de cette maladie
- C'est mon fils qui est atteint de cette maladie
- C'est ma fille qui est atteinte de cette maladie
- C'est mon père qui est atteint de cette maladie
- C'est ma mère qui est atteinte de cette maladie

Q2 : Vous êtes âgé de ? (Si c'est votre fils/fille/père/mère qui est atteint de la maladie cœliaque, il/elle est âgé de ?) *

- 0 - 18 ans
- 18 - 40 ans
- 40 - 65 ans
- 65 ans +

Q3 : À quelle période avez-vous été diagnostiqué par la maladie cœliaque (ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la MC a été diagnostiqué) ? *

- Depuis l'enfance
- À l'âge adulte
- Je n'ai jamais (ou il n'a jamais) été diagnostiqué par un médecin mais je (ou il) pense être atteint de cette maladie.

Q4 : Suivez-vous un régime "Sans Gluten" ? (Ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la maladie suit-il un régime sans gluten ?) *

- Oui, un régime strict.
- Oui, mais pas très strict
- Non, jamais.

Q5 : Si oui, depuis combien de temps ? *

- Moins d'une année
- 1 - 2 ans
- 3 - 5 ans
- 6 - 9 ans
- Plus de 10 ans
- Je ne suis pas de régime sans gluten malgré la maladie (Mon fils/fille/mère/père ne suit pas de régime sans gluten malgré la maladie)

Q6 : Trouvez-vous (ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la MC trouve-t-il) des difficultés à suivre un régime sans gluten ? (Plusieurs réponses sont possibles) *

- Non.
- Oui, parce qu'il est difficile de savoir si un produit contient du gluten.
- Oui, car les produits sans gluten sont trop chers.
- Oui, car les produits sans gluten sont assez rares.

Q7 : Souffrez-vous (votre fille/fils/mère/père souffre-t-il) toujours de symptômes de la maladie ? *

- Non.
- Rarement
- De temps en temps.
- Oui, mais je (il/elle) ne suis pas un régime strict ou pas du tout un régime sans gluten
- Oui et malgré un régime strict sans gluten.

Q8 : Est-ce que vous lisez la composition des produits que vous consommez à la recherche de la présence de gluten ? (Ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la MC lit -il la composition des produits qu'il consomme à la recherche de gluten) ? *

- Oui, toujours.
- Oui, mais seulement si un produit est soupçonné de contenir du gluten
- Non, je ne fais pas attention.

Q9 : Pensez-vous que les Médicament puissent contenir du gluten ? *

- Oui
- Non

Q10 : Avez-vous déjà cherché à savoir si un Médicament contenait du gluten ? *

- Oui
- Non, car pour moi les médicaments n'en contiennent pas.

Q11 : Si oui, avez-vous trouvé cette information ? (Plusieurs réponses sont possibles)

- Non
- Oui en lisant le prospectus du médicament.
- Oui, sur internet.
- Oui, grâce à mon pharmacien.
- Oui, grâce à mon médecin.
- Oui, en contactant le fabricant.
- Oui, mais par un autre moyen non mentionné.

Q12 : Avez-vous déjà arrêté (ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la MC a-t-il arrêté) un Médicament en soupçonnant qu'il contenait du gluten ? *

- Oui
- Non

Q13 : Si oui, quels ont été le symptôme qui vous en fait soupçonner ? (Plusieurs réponses sont possibles)

- Non concerné par cette question.
- Nausée et/ou vomissement.
- Diarrhée
- Constipation
- Douleurs abdominales
- Céphalées
- Fatigue
- Rash cutané
- Anémie
- Autres symptômes non mentionnés
- Je n'ai pas eu de symptômes, juste une suspicion.

Q14 : Est-ce que votre pharmacien ou médecin vous a-t-il déjà conseillé/prescrit un médicament "sans gluten" ? *

- Oui
- Non

Q15 : Pensez-vous que les Compléments Alimentaires puissent contenir du gluten ? *

- Oui
- Non

Q16 : Avez-vous déjà cherché à savoir si un Complément Alimentaire contenait du gluten ? *

- Oui
- Non

Q17 : Si oui, avez-vous trouvé cette information et par quels moyens ? (Plusieurs réponses sont possibles)

- Le plus souvent oui.
- Le plus souvent non
- On trouve toujours des difficultés pour trouver cette information

- On trouve généralement cette 'information en lisant la composition du produit.
- Grace à la certification "sans gluten" mentionné sur certains produits.
- On demande généralement à notre pharmacien/médecin/conseiller en pharmacie ou parapharmacie
- Non concerné par cette question.

Q18 : Est-ce que vous privilégiez l'achat des Compléments Alimentaire Certifiés Sans Gluten ? *

- Oui, toujours.
- Oui, parfois si on en trouve.
- Non, je m'assure juste de la composition du produit.
- Non, je ne fais pas attention.

Q19 : Est-ce votre pharmacien ou médecin vous a-t-il déjà conseillé un complément alimentaire "sans gluten" ? *

- Oui.
- Non

Q20 : Pensez-vous que les Produits Cosmétiques d'Hygiène (Dentifrice, Rouge à lèvres...) puissent constituer un danger s'ils contiennent du gluten ? *

- Oui, car même une petite quantité ingérée pourrait constituer un danger.
- Non, car ce ne sont pas des produits qu'on pourrait ingérer et sont donc sans danger.
- Non, car ils ne contiennent jamais du gluten.

Q21 : Achetez-vous des Produits Cosmétiques et d'Hygiène Certifiés "Sans Gluten" ? *

- Non, jamais.
- Non, on ne savait pas que ça existait.
- Oui, toujours.
- Oui, que si on en trouve.

Q22 : Avez-vous déjà arrêté l'usage (ou si votre fille/fils/mère/père qui est atteint de la MC a-t-il arrêté l'usage) d'un complément alimentaire ou d'un produit cosmétique ou d'hygiène corporel en soupçonnant qu'il contenait du gluten ? *

- Oui
- Non

Q23 : Si oui, quels ont été les symptômes qui vous ont fait soupçonner ? (Plusieurs réponses sont possibles)

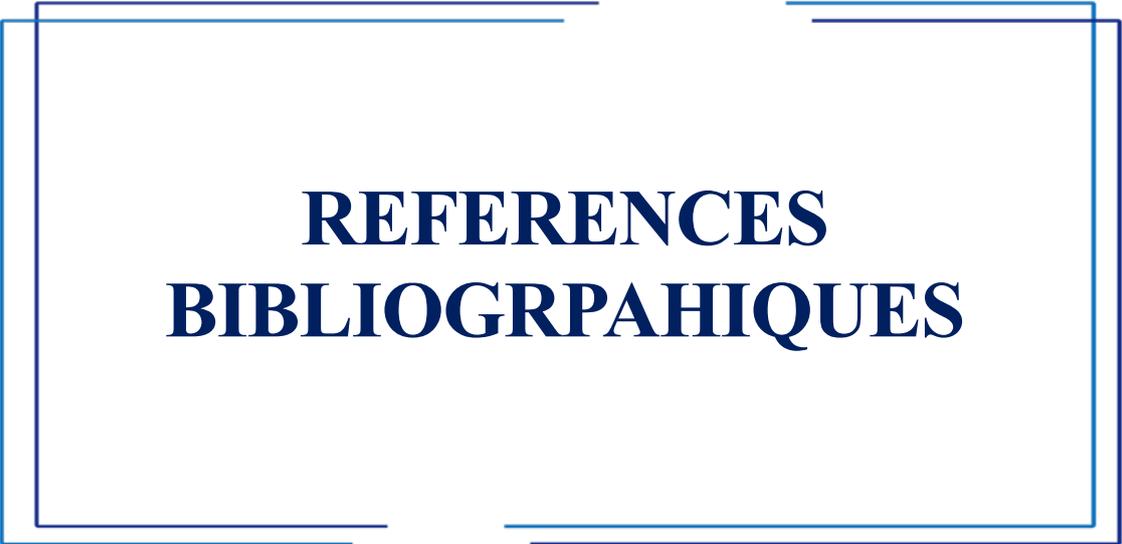
- Non concerné par cette question.
- Nausée et/ou vomissement
- Diarrhée
- Constipation
- Douleurs abdominales
- Céphalées
- Fatigué
- Rash cutané
- Autres symptômes non mentionnés
- Je n'ai pas eu de symptômes, juste une suspicion.

Q24 : Pensez-vous qu'une certification "SANS GLUTEN" serait utile dans les MEDICAMENTS ? *

- Oui
- Non, car pour moi, la majorité des médicaments contiennent rarement du gluten ou une faible teneur négligeable.
- Non, je pense qu'on peut connaître facilement la présence du gluten à partir de la composition.
- Non, je pense qu'il s'agit d'une maladie assez rare pour exiger une telle certification.
- Non, pour d'autres raisons non mentionnées

Q25 : Pensez-vous qu'une certification "SANS GLUTEN" serait utile dans les Produits Parapharmaceutiques ? *

- Oui
- Non, je pense qu'on peut connaître facilement la présence du gluten à partir de la composition.
- Non, je pense que ce n'est pas nécessaire car il s'agit d'une maladie assez rare.
- Non, car je considère que la majorité des produits parapharmaceutique contiennent rarement du gluten ou une faible teneur négligeable.
- Non, pour d'autres raisons non mentionnées



REFERENCES
BIBLIOGRPAHIQUES

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
2. French | World Gastroenterology Organisation. Accessed April 17, 2022. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/ceeliac-disease/ceeliac-disease-french>
3. Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*. 2013;61(2). doi:10.1016/J.PATBIO.2011.03.003
4. Koehler P, Wieser H, Scherf KA. Celiac Disease. In: *Encyclopedia of Food Grains: Second Edition*. Vol 2-4. Elsevier Inc.; 2015:83-90. doi:10.1016/B978-0-12-394437-5.00083-8
5. Arendt EK, Morrissey A, Moore MM, Dal Bello F. Gluten-free breads. *Gluten-Free Cereal Products and Beverages*. Published online 2008:289-319. doi:10.1016/B978-012373739-7.50015-0
6. Gilissen LJWJ, Meer IM van der, Smulders MJM. Why Oats Are Safe and Healthy for Celiac Disease Patients. *Medical Sciences*. 2016;4(4):21. doi:10.3390/MEDSCI4040021
7. Barre A, Delplanque A, Simplicien M, Benoist H, Rougé P. Sécurité du maïs pour les patients souffrant de maladie cœliaque. *Rev Fr Allergol*. 2017;57(3):225. doi:10.1016/J.REVAL.2017.02.033
8. Guerrieri N, Cavaletto M. Cereals proteins. *Proteins in Food Processing: Second Edition*. Published online 2018:223-244. doi:10.1016/B978-0-08-100722-8.00009-7
9. Békés F, Wrigley CW. The Protein Chemistry of Cereal Grains. *Encyclopedia of Food Grains: Second Edition*. 2015;2-4:98-108. doi:10.1016/B978-0-12-394437-5.00101-7
10. la Vieille S, Pulido OM, Abbott M, Koerner TB, Godefroy S. Celiac Disease and Gluten-Free Oats: A Canadian Position Based on a Literature Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/1870305
11. NORME POUR LES ALIMENTS DIÉTÉTIQUES OU DE RÉGIME DESTINÉS AUX PERSONNES SOUFFRANT D'UNE INTOLÉRANCE AU GLUTEN - CODEX STAN 118-1979. Accessed March 4, 2023. https://www.isdi.org/wp-content/uploads/2020/12/CODEX-STAN-118-1979_FR.pdf
12. Koehler P, Wieser H, Konitzer K. Celiac Disease—A Complex Disorder. *Celiac Disease and Gluten*. Published online 2014:1-96. doi:10.1016/B978-0-12-420220-7.00001-8
13. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. La maladie cœliaque en 2009 : un futur sans régime ? *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(8-9):635-647. doi:10.1016/j.gcb.2009.07.007
14. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(12):1057-1063. doi:10.1016/j.dld.2014.08.002
15. Yan D, Holt PR. Willem Dicke. Brilliant clinical observer and translational investigator. discoverer of the toxic cause of celiac disease. *Clin Transl Sci*. 2009;2(6):446-448. doi:10.1111/J.1752-8062.2009.00167.X

16. Olano C. A deep dive into the submerged ‘coeliac iceberg.’ *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(11):748. doi:10.1038/s41575-021-00510-9
17. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1). doi:10.1186/s12916-019-1380-z
18. Lionetti E, Catassi C. The Role of Environmental Factors in the Development of Celiac Disease: What Is New? *Diseases.* 2015;3(4):282-293. doi:10.3390/DISEASES3040282
19. Hujoel IA, van Dyke CT, Brantner T, et al. Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(10):1358-1366. doi:10.1111/apt.14625
20. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2016;31(6):1095-1101. doi:10.1111/jgh.13270
21. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F, et al. The smaller size of the “coeliac iceberg” in adults. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):917-919. doi:10.3109/00365529709011202
22. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2018;16(6):823-836.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
23. Liu E, Dong F, Barón AE, et al. High Incidence of Celiac Disease in a Long-term Study of Adolescents With Susceptibility Genotypes. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1329-1336.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.002
24. Andrén Aronsson C, Lee HS, Hård Af Segerstad EM, et al. Association of gluten intake during the first 5 years of life with incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2019;322(6):514-523. doi:10.1001/jama.2019.10329
25. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010;42(7):530-538. doi:10.3109/07853890.2010.514285
26. Collin P, Vilppula A, Luostarinen L, Holmes GKT, Kaukinen K. Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(5):563-572. doi:10.1111/apt.14490
27. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587-595. doi:10.3109/07853890.2010.505931
28. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1097/01.MPG.0000450393.23156.59
29. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2020;115(4):507-525. doi:10.14309/ajg.0000000000000523

30. Lebowhl B, Tennyson CA, Holub JL, Lieberman DA, Neugut AI, Green PHR. Sex and racial disparities in duodenal biopsy to evaluate for celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(4):779-785. doi:10.1016/j.gie.2012.05.011
31. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2019;17(10):1954-1968.e13. doi:10.1016/j.cgh.2018.11.013
32. ZRIOUEL A. Évaluation de La Qualité Nutritionnelle et Repérage Des Troubles Du Comportement Alimentaire Chez Des Enfants et Adolescents Cœliaques Sous Régime sans Gluten. . Faculté de Medecine et de Pharmacie de Rabat, Université MOHAMMED V; 2020. Accessed July 11, 2022. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/19107/D0142021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
33. Sara LOUDGHIRI. Profil Épidémiologique, Clinique et Thérapeutique de La Maladie Coeliaque de l'adulte Au Maroc . 2010.
34. Catassi C, Lionetti E. Celiac Disease. In: *Encyclopedia of Gastroenterology.* Elsevier; 2020:447-452. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.65624-6
35. [An update on celiac disease] - PubMed. Accessed February 28, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24066466/>
36. Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med.* 2010;16(11):537-550. doi:10.1016/j.molmed.2010.09.003
37. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2015;110(11):1539-1548. doi:10.1038/ajg.2015.296
38. Mayo Clinic. Celiac disease - Symptoms and causes . Accessed February 11, 2022. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/celiac-disease/symptoms-causes/syc-20352220?p=1>
39. Celiac Disease - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. Accessed February 11, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/#celiac.Diagnosis>
40. Maladie coeliaque : de l'enfance à l'âge adulte – FMC-HGE. Accessed February 25, 2022. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/maladie-coeliaque-de-lenfance-a-lage-adulte/>
41. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) Dermatite herpétiforme (DH).
42. Dermatite herpétiforme - Troubles dermatologiques - Édition professionnelle du Manuel MSD. Accessed May 27, 2022. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/maladies-bulleuses/dermatite-herp%C3%A9tiforme>
43. Lioger B, Machet MC, Machet L. Dermatite herpétiforme. *Presse Medicale.* 2010;39(10):1042-1048. doi:10.1016/J.LPM.2010.07.006

44. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613. doi:10.1177/2050640619844125
45. Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie coeliaque ? Accessed February 28, 2022. www.has-sante.fr
46. Maladie cœliaque | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Accessed February 25, 2022. <https://www.snfge.org/content/maladie-coeliaque>
47. Celiac Disease: Diagnosis and Management - American Family Physician. Accessed February 25, 2022. <https://www.aafp.org/afp/2014/0115/p99.html#afp20140115p99-f1>
48. Celiac Disease (Sprue) Treatment & Management: Medical Care. Accessed February 25, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/171805-treatment>
49. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;8(3):335. doi:10.1016/J.JCMGH.2019.04.017
50. Biesiekierski JR. What is gluten? *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2017;32:78-81. doi:10.1111/JGH.13703
51. Zis P, Hadjivassiliou M. Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(3). doi:10.1007/S11940-019-0552-7
52. Clímaco Henggeler J, Veríssimo M, Ramos F. Non-coeliac gluten sensitivity: A review of the literature. Published online 2017. doi:10.1016/j.tifs.2017.05.018
53. Batey IL, Huang W. Gluten and Modified Gluten. *Encyclopedia of Food Grains: Second Edition.* 2015;3-4:408-413. doi:10.1016/B978-0-12-394437-5.00157-1
54. Différence entre allergie au blé et maladie cœliaque ? | Schär | Vivre sans gluten | Schär. Accessed February 25, 2022. <https://www.schaer.com/fr-fr/faqs/quelle-est-la-difference-entre-lallergie-au-ble-et-la-coeliaque>
55. Mumolo MG, Rettura F, Melissari S, et al. Is Gluten the Only Culprit for Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity? *Nutrients* 2020, Vol 12, Page 3785. 2020;12(12):3785. doi:10.3390/NU12123785
56. Day L. Wheat gluten: production, properties and application. *Handbook of Food Proteins.* Published online 2011:267-288. doi:10.1533/9780857093639.267
57. Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: An elastic protein from wheat grain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2002;357(1418):133-142. doi:10.1098/RSTB.2001.1024
58. Xhaferaj M, Alves TO, Ferreira MSL, Scherf KA. Recent progress in analytical method development to ensure the safety of gluten-free foods for celiac disease patients. *J Cereal Sci.* 2020;96. doi:10.1016/J.JCS.2020.103114

59. Le Gluten de Blé: Démêler le vrai du faux.... Accessed May 2, 2022. https://www.amidon-usipa.fr/Docs/Questions_Reponses_GLUTEN_de_BLE_11_07_2013.pdf
60. Le marché du sans gluten poursuit son ascension - Agro Media. Accessed March 22, 2022. <https://www.agro-media.fr/dossier/le-marche-du-sans-gluten-poursuit-son-ascension-20671.html>
61. Day L, Augustin MA, Batey IL, Wrigley CW. Wheat-gluten uses and industry needs. *Trends Food Sci Technol.* 2006;17(2):82-90. doi:10.1016/J.TIFS.2005.10.003
62. Sources of Gluten | Celiac Disease Foundation. Accessed March 22, 2022. <https://celiac.org/gluten-free-living/what-is-gluten/sources-of-gluten/>
63. ALIMENTATION SANS GLUTEN. Accessed May 6, 2022. <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/06/documents-alimentation-sans-gluten.pdf>
64. Osorio CE, Mejías JH, Rustgi S. Gluten Detection Methods and Their Critical Role in Assuring Safe Diets for Celiac Patients. *Nutrients.* 2019;11(12). doi:10.3390/NU11122920
65. Scherf KA, Poms RE. Recent developments in analytical methods for tracing gluten. *J Cereal Sci.* 2016;67:112-122. doi:10.1016/J.JCS.2015.08.006
66. Ross GMS, Bremer MGEG, Nielen MWF. Consumer-friendly food allergen detection: moving towards smartphone-based immunoassays. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2018 410:22. 2018;410(22):5353-5371. doi:10.1007/S00216-018-0989-7
67. Nima Partners - Gluten Sensor, Gluten Free. Accessed May 22, 2022. <https://nimapartners.com/>
68. Nima Test de gluten Capsules Seulement, Fonctionne avec gluten Sensor, Tests petite quantité des aliments, des résultats rapides, Portable - Lot de 6 : Amazon.fr: Hygiène et Santé. Accessed May 22, 2022. <https://www.amazon.fr/Nima-Capsules-Seulement-Fonctionne-r%C3%A9sultats/dp/B07WHF6ZCL>
69. Gorgitano MT, Sodano V. Gluten-Free Products: From Dietary Necessity to Premium Price Extraction Tool. *Nutrients.* 2019;11(9). doi:10.3390/NU11091997
70. Mumolo MG, Rettura F, Melissari S, et al. Is Gluten the Only Culprit for Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity? *Nutrients.* 2020;12(12):1-23. doi:10.3390/NU12123785
71. Kim HS, Patel KG, Orosz E, et al. Time Trends in the Prevalence of Celiac Disease and Gluten-Free Diet in the US Population: Results From the National Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2014. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1716-1717. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2016.5254
72. Missbach B, Schwingshackl L, Billmann A, et al. Gluten-free food database: The nutritional quality and cost of packaged gluten-free foods. *PeerJ.* 2015;2015(10):e1337. doi:10.7717/PEERJ.1337/SUPP-4

73. Les 10 idées reçues sur le sans gluten | Vivre sans gluten | Schär. Accessed March 22, 2022. <https://www.schaer.com/fr-fr/a/10-idees-recues-sur-le-sans-gluten>
74. Gluten-free labelling and allergen labelling exemption granted for wheat starch derivatives - Starch Europe. Accessed November 25, 2022. <https://starch.eu/priority/gluten-free-labelling-allergen-labelling-exemption-granted-wheat-starch-derivatives/>
75. Label Sans Gluten | IMANOR. Accessed March 22, 2022. <https://www.imanor.gov.ma/label-sans-gluten/>
76. Label SANS GLUTEN - Règles de gestion. Accessed May 8, 2022. <https://www.imanor.gov.ma/wp-content/uploads/2021/12/RGCBPF01-LEBEL-SANS-GLUTEN.pdf>
77. Simpson S, Thompson T. Nutrition assessment in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):797-809. doi:10.1016/J.GIEC.2012.07.010
78. Barisani D, Junker Y, Vanessi S, et al. S2035 Detection and Quantification of Gluten in Processed Food by ELISA in Brazil. *Gastroenterology.* 2010;138(5):S-306. doi:10.1016/S0016-5085(10)61407-2
79. Falcomer AL, Santos Araújo L, Farage P, Santos Monteiro J, Yoshio Nakano E, Puppim Zandonadi R. Gluten contamination in food services and industry: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(3):479-493. doi:10.1080/10408398.2018.1541864
80. Allred LK, Kupper C, Quinn C. The Use of Visual Examination for Determining the Presence of Gluten-Containing Grains in Gluten Free Oats and Other Grains, Seeds, Beans, Pulses, and Legumes. *J AOAC Int.* 2018;101(1):36-44. doi:10.5740/JAOACINT.17-0414
81. Allred LK, Kupper C, Iverson G, Perry TB, Smith S, Stephen R. Definition of the purity protocol for producing gluten-free oats. *Cereal Chem.* 2017;94(3):377-379. doi:10.1094/CCHEM-01-17-0017-VO
82. Bustamante MÁ, Fernández-Gil MP, Churruca I, et al. Evolution of Gluten Content in Cereal-Based Gluten-Free Products: An Overview from 1998 to 2016. *Nutrients.* 2017;9(1). doi:10.3390/NU9010021
83. Sharma GM, Pereira M, Williams KM. Gluten detection in foods available in the United States - a market survey. *Food Chem.* 2015;169:120-126. doi:10.1016/J.FOODCHEM.2014.07.134
84. Simón E, Larretxi I, Churruca I, et al. Nutritional and Analytical Approaches of Gluten-Free Diet in Celiac Disease. Published online 2017. doi:10.1007/978-3-319-53342-1
85. Moreno M de L, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients.* 2017;9(1). doi:10.3390/NU9010046

86. Les excipients à effet notoire - VIDAL. Accessed March 16, 2022. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
87. Gluten dans les médicaments | BeyondCeliac.org. Accessed March 16, 2022. <https://www.beyonddceliac.org/living-with-celiac-disease/gluten-in-medication/>
88. Gluten in Medicine, Vitamins & Supplements | Celiac Disease Foundation. Accessed March 16, 2022. <https://celiac.org/gluten-free-living/gluten-in-medicine-vitamins-and-supplements/>
89. Thériaque. Accessed February 21, 2023. https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
90. Gluten in Drug Products and Associated Labeling Recommendations; Draft Guidance for Industry | FDA. Accessed March 7, 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/gluten-drug-products-and-associated-labeling-recommendations-draft-guidance-industry>
91. RCP du CANTABILINE 400mg comprimé. Accessed March 7, 2023. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61974317&typedoc=R&ref=R0379804.htm>
92. RCP du PYOSTACINE 250 mg, comprimé pelliculé. Accessed March 7, 2023. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69494932&typedoc=R&ref=R0377398.htm>
93. RCP du PYOSTACINE 500 mg, Comprimé pelliculé. Accessed March 7, 2023. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63728481&typedoc=R&ref=R0377397.htm>
94. Les excipients à effet notoire - VIDAL. Accessed November 25, 2022. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
95. Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia.
96. Liste des Excipients à Effet Notoire Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003.
97. Répertoire des médicaments génériques - ANSM. Accessed November 26, 2022. <https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments-generiques>
98. Résumé des caractéristiques du produit - SECTRAL 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66931921&typedoc=R>

99. Résumé des caractéristiques du produit - SECTRAL 400 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64000931&typedoc=R>
100. Résumé des caractéristiques du produit - ARTANE 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65387616&typedoc=R>
101. Résumé des caractéristiques du produit - BI PROFENID LP 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61165486&typedoc=R>
102. Résumé des caractéristiques du produit - CANTABILINE 400 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61974317&typedoc=R>
103. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIRHUME PARACETAMOL ET PSEUDOEPHEDRINE 500 mg/30 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65089833&typedoc=R>
104. Résumé des caractéristiques du produit - FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68818192&typedoc=R>
105. FLAGYL 500 mg cp pellic - VIDAL. Accessed March 7, 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/flagyl-500-mg-cp-pellic-6818.html>
106. Résumé des caractéristiques du produit - GARDENAL 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63707416&typedoc=R>
107. Résumé des caractéristiques du produit - IMOVANE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68508795&typedoc=R>
108. Résumé des caractéristiques du produit - LARGACTIL 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62816804&typedoc=R>
109. Résumé des caractéristiques du produit - LARGACTIL 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65676987&typedoc=R>
110. Résumé des caractéristiques du produit - LIORESAL 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60304050&typedoc=R>

111. Notice patient - NEO-CODION, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65282348&typedoc=N>
112. Résumé des caractéristiques du produit - NOZINAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68270422&typedoc=R>
113. NOZINAN 25 mg cp pellic séc - VIDAL. Accessed March 7, 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/nozinan-25-mg-cp-pellic-sec-12046.html>
114. Résumé des caractéristiques du produit - SPASFON, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68081368&typedoc=R>
115. Résumé des caractéristiques du produit - STREPSILS MIEL CITRON, pastille à sucer - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62009928&typedoc=R>
116. Résumé des caractéristiques du produit - STREPSILS ORANGE VITAMINE C, pastille - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=63530827>
117. SURMONTIL 25 mg cp - VIDAL. Accessed March 7, 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/surmontil-25-mg-cp-15857.html>
118. Résumé des caractéristiques du produit - TANGANIL 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68276457&typedoc=R>
119. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R>
120. Résumé des caractéristiques du produit - VOGALENE 15 mg, gélule - Base de données publique des médicaments. Accessed March 7, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69503737&typedoc=R>
121. Résumé des caractéristiques du produit - CLARITHROMYCINE SANDOZ 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments. Accessed February 21, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65326798&typedoc=R>
122. RCP du FEMELIS, comprimé pelliculé. Accessed March 7, 2023. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64419954&typedoc=R&ref=R0351485.htm>

123. RCP du CERNITOL 47 mg, comprimé pelliculé. Accessed March 7, 2023. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66508394&typedoc=R&ref=R0315363.htm>
124. RCP du ENTECET, comprimé enrobé. Accessed March 7, 2023. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68138584&typedoc=R&ref=R0204444.htm>
125. Identification of Gliadin Presence in Pharmaceutical Product... : Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Accessed May 4, 2022. https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/1994/07000/Identification_of_Gliadin_Presence_in.5.aspx
126. Lizano-Díez I, Mariño EL, Modamio P. Gluten in pharmaceutical products: a scoping review. *Syst Rev.* 2021;10(1). doi:10.1186/S13643-021-01772-9
127. Are Your Medications and Supplements Gluten-Free? - Gluten Intolerance Group. Accessed May 2, 2022. <https://gluten.org/2021/08/23/are-your-medications-and-supplements-gluten-free/>
128. Rajpoot P, Makharia GK. Problems and challenges to adaptation of gluten free diet by Indian patients with celiac disease. *Nutrients.* 2013;5(12):4869-4879. doi:10.3390/NU5124869
129. King A, Celis RC, Bishr A, et al. Gluten Content of the Top 200 Medications: Follow-Up to the Influence of Gluten on a Patient's Medication Choices. *Hosp Pharm.* 2013;48(9):736. doi:10.1310/HPJ4809-736
130. Wheat starch containing gluten | European Medicines Agency. Accessed June 30, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/wheat-starch-containing-gluten>
131. Gluten in Medicine, Vitamins & Supplements | Celiac Disease Foundation. Accessed May 9, 2022. <https://celiac.org/gluten-free-living/gluten-in-medicine-vitamins-and-supplements/>
132. Les produits de parapharmacie : hygiène, soins, cosmétiques, compléments alimentaires - VIDAL. Accessed April 1, 2022. <https://www.vidal.fr/parapharmacie.html>
133. Qu'appelle-t-on complément alimentaire ? - VIDAL. Accessed April 1, 2022. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-quoi.html>
134. Circulaire conjointe N°005/97 du 11 Juillet 1997 relative aux denrées alimentaires et compléments alimentaires – ASSAPHARM. Accessed April 1, 2022. https://assapharm.com/circulaire_complements_alimentaires/
135. Certification sans gluten pour les compléments alimentaires. Accessed May 2, 2022. <https://www.nutritionaloutlook.com/view/gluten-free-certification-dietary-supplements>
136. Gluten-Free | NSF. Accessed May 8, 2022. <https://www.nsf.org/consumer-resources/articles/gluten-free>

137. Gluten screening of several dietary supplements by immunochromatographic assay - PubMed. Accessed May 2, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568265/>
138. Cosmetics Overview | FDA. Accessed April 4, 2022. <https://www.fda.gov/industry/regulated-products/cosmetics-overview#cosmetic>
139. Circulaire n° 79 DMP/00 relative à l'enregistrement des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, 29 décembre 2016 . Accessed April 1, 2022. <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/Circulaire79.pdf>
140. Thompson T, Grace T. Gluten in Cosmetics: Is There a Reason for Concern? *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(9):1316-1323. doi:10.1016/J.JAND.2012.07.011
141. Verma AK, Lionetti E, Gatti S, Franceschini E, Naspi Catassi G, Catassi C. P113 Contribution of oral hygiene and cosmetics to contamination of a gluten-free diet: do Celiac customers need to worry? *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(4):e398. doi:10.1016/S1590-8658(18)31112-5
142. Lee AR, Ng DL, Diamond B, Ciaccio EJ, Green PHR. Living with coeliac disease: Survey results from the USA. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2012;25(3):233-238. doi:10.1111/J.1365-277X.2012.01236.X
143. ABOUELARAIS M. LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE A PROPOS DE 47 CAS . FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH, Université CADIA AYAD; 2009. Accessed July 12, 2022. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2009/these42-09.pdf>
144. Araújo HMC, Araújo WMC. Coeliac disease. Following the diet and eating habits of participating individuals in the Federal District, Brazil. *Appetite*. 2011;57(1):105-109. doi:10.1016/J.APPET.2011.04.007
145. Hall NJ, Rubin GP, Charnock A. Intentional and inadvertent non-adherence in adult coeliac disease. A cross-sectional survey. *Appetite*. 2013;68:56-62. doi:10.1016/J.APPET.2013.04.016
146. Aspasia S, Emmanuela-Kalliopi K, Nikolaos T, Eirini S, Ioannis S, Anastasia M. The gluten-free diet challenge in adults with coeliac disease: the Hellenic survey. *PEC Innovation*. 2022;1:100037. doi:10.1016/J.PECINN.2022.100037
147. Zarkadas M, Dubois S, Macisaac K, et al. Living with coeliac disease and a gluten-free diet: a Canadian perspective. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(1):10-23. doi:10.1111/J.1365-277X.2012.01288.X
148. Singh J, Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(5):479-486. doi:10.1111/J.1365-277X.2011.01160.X
149. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53(6):1573-1581. doi:10.1007/S10620-007-0055-3

150. Roos S, Liedberg GM, Hellström I, Wilhelmsson S. Persistent Symptoms in People With Celiac Disease Despite Gluten-Free Diet: A Concern? *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(6):496-503. doi:10.1097/SGA.0000000000000377
151. Karajeh MA, Hurlstone DP, Patel TM, Sanders DS. Chefs' knowledge of coeliac disease (compared to the public): a questionnaire survey from the United Kingdom. *Clin Nutr.* 2005;24(2):206-210. doi:10.1016/J.CLNU.2004.08.006
152. Simpson S, Lebwohl B, Lewis SK, Tennyson CA, Sanders DS, Green PH. Awareness of gluten-related disorders: A survey of the general public, chefs and patients. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab.* 2011;6(5):e227-e231. doi:10.1016/J.ECLNM.2011.08.001
153. Roma E, Roubani A, Kolia E, Panayiotou J, Zellos A, Syriopoulou VP. Dietary compliance and life style of children with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23(2):176-182. doi:10.1111/J.1365-277X.2009.01036.X
154. Mehtab W, Singh N, Malhotra A, Makharia GK. All that a physician should know about gluten-free diet. *Indian Journal of Gastroenterology.* 2018;37(5):392-401. doi:10.1007/S12664-018-0895-0
155. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 SUPPL. 1). doi:10.1053/J.GASTRO.2005.02.024



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

ⓓe ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم : 041

سنة : 2023

مرض السيلياك : مكانة الغلوتين في الأدوية
والمنتجات شبه الصيدلانية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :/...../2023

من طرف

السيد شمس الدين الشيكري

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض السيلياك، الغلوتين، الأدوية، المنتجات شبه الصيدلانية

أعضاء لجنة التحكيم:

السيدة كاتم علوي

أستاذة في علم الأدوية

السيد سيدي ياسر العلوي

أستاذ في الصيدلية الغالينيكية

السيد جواد الحرثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد رشيد نجاري

أستاذ في علم العقاقير

السيدة ياسمين تادلوي

أستاذة في الصيدلة السريرية

رئيسة اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضوة