Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité… notre priorité. *Your health and safety… our priority.*

La maladie coeliaque et l'innocuité de l'avoine

Position de Santé Canada sur l'introduction de l'avoine à l'alimentation des personnes ayant reçu un diagnostic de maladie coeliaque.

Canada

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.

Publication autorisée par le ministre de la Santé.

La maladie coeliaque et l'innocuité de l'avoine Position de Santé Canada sur l'introduction de l'avoine à l'alimentation des personnes ayant reçu un diagnostic de maladie coeliaque. est disponible sur Internet à l'adresse suivante :

http://hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/allerg/cel-coe/oats_cd-avoine_f.html

Also available in English under the title:

Celiac Disease and the Safety of Oats Health Canada's Position on the Introduction of Oats to the Diet of Individuals Diagnosed with Celiac Disease (CD).

La présente publication est également disponible sur demande sur disquette, en gros caractères, sur bande sonore ou en braille

Pour obtenir plus de renseignements ou des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec :

Publications
Santé Canada
Ottawa, Ontario K1A 0K9
Tél. : (613) 954-5995
Téléc. : (613) 941-5366
Courriel : info@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2007

Cat. : H164-51/2007F-PDF
ISBN : 978-0-662-07310-9

La maladie coeliaque et l'innocuité de l'avoine

Position de Santé Canada sur l'introduction de l'avoine à l'alimentation des personnes ayant reçu un diagnostic de maladie coeliaque.

Sommaire

La maladie coeliaque est une maladie à médiation immunitaire déclenchée par l'ingestion de gluten chez les personnes génétiquement prédisposées. Elle est aussi connue sous les noms de sprue non tropicale et d'entéropathie chronique liée à une intolérance au gluten. Gluten est l'appellation générique donnée à une protéine de réserve présente dans le blé, dans l'orge, dans le seigle ainsi que dans d'autres grains céréaliers étroitement apparentés. Dans la farine de blé, c'est le gluten qui permet de lier le pain, les produits de boulangerie et d'autres aliments. L'utilisation du gluten est donc largement répandue dans la production de nombreux aliments traités et préemballés. Chez les personnes atteintes de la maladie coeliaque, ces protéines provoquent une lésion inflammatoire à la surface absorbante de l'intestin grêle, laquelle entraîne la malabsorption des protéines, des lipides, des glucides des vitamines liposolubles, du folate, des minéraux et plus particulièrement, du fer et du calcium.

La maladie coeliaque est une maladie chronique. À défaut d'être diagnostiquée et prise en charge hâtivement en prescrivant un régime totalement exempt de gluten, elle peut entraîner de graves complications telles que l'ostéoporose, le lymphome et l'infertilité, et ce, tant chez l'homme que chez la femme. Chez les enfants, celle-ci peut associée à un retard de croissance et de la puberté. Une biopsie de l'intestin grêle est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

En présence de la maladie coeliaque, les symptômes et les pathologies associées varient grandement en nombre et en gravité, ce qui provoque souvent le retard du diagnostic ainsi que des diagnostics erronés dont fréquemment, les diagnostics de syndrome du côlon irritable, de syndrome de la fatigue chronique et de fibromyalgie.

Avec l'avènement de nouvelles analyses sanguines, la prévalence mondiale de la maladie est maintenant évaluée à une fréquence se situant entre 1/100 et 1/200. Certains groupes présentent des risques nettement plus élevés d'être atteints de la maladie coeliaque. De 10 % à 20 % des parents au premier degré de personnes ayant reçu un diagnostic de maladie coeliaque courent le risque d'en être aussi atteints. Une prévalence élevée est aussi observée chez les personnes atteintes du syndrome de Down. Les patients atteints de la maladie coeliaque courent un risque accru d'être atteints d'autres pathologies graves telles que le diabète de type 1 ou d'autres affections autoimmunes.

La maladie coeliaque est incurable. La stricte exclusion du gluten de l'alimentation, et ce, la vie durant, constitue la seule prise en charge efficace de cette maladie et la seule mesure de prévention des complications qui y sont associées.

L'innocuité de l'avoine dans un régime sans gluten a fait depuis longtemps l'objet de débats. Sur la base d'un examen exhaustif des ouvrages scientifiques, Santé Canada a conclu que la majorité des personnes atteintes de la maladie coeliaque peuvent tolérer des quantités modérées d'avoine pure, non contaminée par d'autres grains céréaliers tels que le blé, l'orge et le seigle. Les ouvrages scientifiques permettent aussi de présumer que l'avoine pure peut se révéler bénéfique pour les personnes atteintes de la maladie coeliaque qui la tolèrent et que sa palatabilité peut contribuer à augmenter l'observance d'un régime sans gluten. L'avoine pure constitue une importante source de protéines et de glucides et tout particulièrement, de fibres. Celle-ci permettrait également aux personnes atteintes de la maladie de profiter d'un choix plus vaste lorsqu'ils choisissent des aliments de la catégorie des grains et des céréales.

Santé Canada reconnaît aussi que la documentation scientifique comporte des lacunes en matière de renseignements sur l'innocuité de l'avoine pure, dont : le manque de données sur la consommation à long terme, le petit nombre de sujets ayant participé à des essais, la rareté de l'information sur les raisons pour lesquelles les patients abandonnent les protocoles d'étude, les rapports signalant l'intolérance chez certaines personnes, même à l'avoine pure, et des résultats d'études in vitro révélant une réponse immunologique en l'absence de manifestations cliniques. Malgré ces lacunes, les bienfaits

possibles pour un groupe plus important de personnes atteintes de la maladie coeliaque ont justifié l'évaluation des données scientifiques actuellement disponibles par Santé Canada. Les résultats de cet examen concordent avec la déclaration de l'Association canadienne de la maladie coeliaque (ACMC) à l'effet que la majorité des personnes atteintes de la maladie coeliaque peuvent tolérer des quantités modérées d'avoine pure. Santé Canada recommande aux personnes atteintes de la maladie coeliaque qui intègrent l'avoine pure à leur régime sans gluten d'obtenir un suivi adéquat par un professionnel de la santé, y compris une évaluation initiale et un suivi de leur état à long terme. Tel que recommandé par l'Association canadienne de la maladie coeliaque (www.celiac.ca), la portion d'avoine devrait être limitée et varier de 20 à 25 grammes/jour (à 65 ml ou à ¼ de tasse de flocons d'avoine secs) pour les enfants et de 50 à 70 grammes/jour (de 125 à 175 ml ou de ½ à ¾ de tasse de flocons d'avoine secs) pour les adultes.

Dans ce document, Santé Canada présente un sommaire de son examen de la recherche scientifique actuelle portant sur l'introduction de l'avoine pure dans l'alimentation des personnes atteintes de la maladie coeliaque, lequel appuie sa position diffusée en janvier 2007 (http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_97_f.html).

La maladie coeliaque et l'innocuité de l'avoine

Sommaire de l'examen mené par Santé Canada, février 2007

La maladie coeliaque est une maladie chronique à médiation immunitaire. On estime qu'au sein de la population en général, une personne sur 100 à une personne sur 200 est affectée par cette maladie. Les symptômes sont provoqués par l'ingestion de gluten chez les personnes génétiquement prédisposées. Gluten est l'appellation générique donnée à une protéine de stockage présente dans le blé, dans l'orge, dans le seigle ainsi que dans d'autres grains céréaliers étroitement apparentés . Ces protéines provoquent une réaction inflammatoire qui endommage les villosités intestinales (des excroissances de l'intestin grêle en forme de doigt qui augmentent la surface pour une absorption optimale des nutriments) entraînant ainsi la malabsorption chez les personnes sensibles. Les symptômes de la maladie coeliaque les symptômes varient grandement en nombre et en gravité, ce qui entraîne de fréquents retards de diagnostic. À défaut d'être diagnostiquée et prise en charge hâtivement en prescrivant un régime totalement exempt de gluten, la maladie coeliaque peut entraîner, chez l'adulte, de graves complications telles que l'ostéoporose, le lymphome et l'infertilité, de même qu'un retard de croissance et de la puberté chez l'enfant. (Ciclitira *et coll.,* 2005; Green et Jabri, 2006; Helm, 2005; Koning 2005; Lee et Green, 2006; Lowichik et Book, 2003; McGough et Cummings, 2005; Rashid *et coll.,* 2005). Bien que des analyses sanguines soient disponibles, la biopsie de l'intestin grêle constitue l'étalon-or du diagnostic (Dickson et al., 2006; Reddick *et coll.,* 2006).

Actuellement, la prise en charge de la maladie coeliaque exige que le blé, le seigle, l'orge et les autres grains céréaliers apparentés[1] soient exclus à vie de l'alimentation (Case, 2006; Zarkadas, 2006). La possibilité ou l'impossibilité pour les personnes atteintes de la maladie coeliaque de consommer de l'avoine sans danger a suscité de l'intérêt, de même que des travaux de recherche dont fait état la documentation scientifique récente.

Pour évaluer la documentation récente parue à ce sujet, une recherche informatisée dans la base de données d'ouvrages scientifiques a été lancée pour repérer les publications sur l'avoine et la maladie coeliaque de 1995 à 2007. Par la suite, des résultats d'essais cliniques sur l'innocuité de l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque, des résultats d'études in vitro et d'autres études pertinentes ainsi que de récents comptes rendus ont été évalués (tableau 1 de l'annexe 1). Des documents publiés par la Food and Drug Administration des É.-U., intitulés Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten (mars 2006) et Gluten-free labeling of foods (janvier 2007), ainsi que des documents internes déposés par l'Association canadienne de la maladie coeliaque (ACMC) ont également été examinés.

Janatuinen *et coll.,* (1995) ont été les premiers à évaluer la toxicité possible de l'avoine dans le cadre d'un vaste essai comparatif. Depuis, de nombreuses études (tableau 1) ont porté sur l'évaluation de l'innocuité de la consommation d'avoine chez les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme, la manifestation cutanée de la maladie coeliaque. La plupart des études (tableau 1) ont été menées chez des adultes et quelques-unes ont été menées chez des enfants. En plus des études cliniques, d'autres publications pertinentes ont été étudiées telles que des résultats d'études in vitro, des analyses rétrospectives et de récents comptes rendus.

[1] Les produits céréaliers connus pour provoquer les manifestations de la maladie coeliaque/dermatite herpétiforme sont les suivants : le blé (y compris le blé dur ou blé « durum », épeautre, kamut), orge, seigle, triticale, farine de blé, bulgur, einkom, blé amidonnier et farro. À éviter également : son de blé, farine de blé, germe de blé, semoule de blé, amidon de blé, (aliments importés étiquetés « sans gluten » préparés avec de l'amidon de blé) et farine Graham. L'avoine en vente qui peut être contaminée par les grains précédents. Même l'avoine pure peut être intolérable par certaines personnes atteintes de la maladie coeliaque (Case, 2006; FDA, 2007).

Abréviations : Anticorps (Ac); maladie coeliaque (MC); dermatite herpétiforme (DH); diagnostic (Dx); anticorps antiendomysium (AcE); gastro-intestinal (GI); régime sans gluten (RSG); lymphocytes intraépithéliaux (LIEL); laboratoire (Lab); anticorps antitransglutaminase tissulaires (TGt); anticorps antiréticuline (RET); anticorps antigliadine (GD); immunohistochimie (IH).

Tableau 1 : Études cliniques clés sur les effets de l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme

Auteurs/année	Nombre de sujets	Durée de l'étude	Quantité d'avoine ajoutée au RSG	Pureté évaluée	Témoin	Essais cliniques et lab.	Résultats de la biopsie intestinale après la provocation	Conclusion
Adultes								
Srinivasan *et coll.*, 1996, 1999, 2006	10	12 semaines	50 g/j	oui	Autonome	Ac GD et E non détectés après la provocation par l'avoine	Histologie normale après la provocation par l'avoine Aucun changement LIEL ni taille de l'entérocyte et biomarqueurs IH lactase +	L'avoine est non toxique pour les patients MC
Microprovocation avec 500 mg de gluten/jour	2	6 *semaines*				Rechute après gluten	Rechute après gluten	
Hardman *et coll.*, 1997	10 patients DH	12 *semaines*	62,5 g/jour (moyenne)	Oui	Autonome	Ac GD Ac RET et E non détectés après la provocation par l'avoine	Histologie normale après la provocation par l'avoine Aucun changement LIEL et taille de l'entérocyte Aucun changement IgA dermique	Les adultes atteints de DH tolèrent des quantités modérées d'avoine
Lundin *et coll.*, 2003	19 18 ont terminé l'étude/ 1 abandon après 2 semaines: symptômes GI	12 *semaines*	50 g/jour	Oui	Autonome	Ac GD, E et TGt normaux	18 patients avec histologie normale, 1 atrophie villeuse 5+ interféron γ (IFN-γ) ARN-m	La plupart des patients MC tolèrent l'avoine non contaminée
Suivi	12 ont poursuivi la consommation d'avoine	1,5 année	Moins de 50 g/jour			Aucune sérologie	Histologie normale 2+ (IFN-γ) ARN-m	
Reuanala *et coll.*, 1998	23 DH 11 exp. Abandon de 1 expérimental : éruption	6 mois	53,2 g/j (moyenne)	Oui	11 adultes DH et autonomes	8 asymptômatiques, 2 avoines et 3 témoins ont développé éruption passagère. AcE normaux chez tous les sujets	Marqueurs normaux architecture villeuse, LIEL et IH. Biopsie cutanée identique aux témoins.	Aucune toxicité de l'avoine dans l'intestin grêle ni activation de la DH
Janatuinen *et coll.*, 1995	52 en rémission 26 exp./26 témoins 40 nouveaux Dx 19 exp./21 témoins Abandon de 6 exp. Abandon de 5 témoins	6 mois 12 mois	49,9 g/jour 46,6 g/jour	Oui	26 en rémission 21 nouveaux Dx 5 abandons	Aucune sérologie	Architecture villeuse normale à 6 m et 12 m Un des 19 nouveaux Dx sans rémission après 12 m/avoine	La plupart des sujets ont toléré de 50 à 70 g d'avoine/j ajoutés à un RSG par ailleurs.

Tableau 1 : Études cliniques clés sur les effets de l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme

Auteurs/année	Nombre de sujets	Durée de l'étude	Quantité d'avoine ajoutée au RSG	Pureté évaluée	Témoin	Essais cliniques et lab.	Résultats de la biopsie intestinale après la provocation	Conclusion
Adultes								
Janatuinen *et coll.*, 2000 Poursuite de l'étude pour dénombrement sérologique et LIEL	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus	Oui	Comme ci-dessus	Ac GD et RET semblables avoines/témoins	LIEL aucune différence à 6 et 12 m exp./ témoins	Soutient la conclusion ci-dessus
Peräaho *et coll.*, 2004a	39/23 exp. et 16 témoins 20 exp. ont terminé; abandon de 3 exp.; cause : symptômes GI	1 an	50 g/jour	?	16 témoins	Oui Ac E et Tgt	Biopsie de 18 pris en charge et 13 témoins; autres ont refusé; morphologie = entre groupes; LIEL + élevés chez exp. vs témoins	Avoine tolérée par la plupart; certains peuvent avoir symptômes GI Pureté de l'avoine incertaine
Størsrud *et coll.*, 2003a,b	20 en rémission; 15 demeurés pendant 2 ans avec avoine; abandon de 5	2 ans	93 g/jour	Oui	Autonome	Oui Ac GD et E	11 patients normaux au départ et après avoine; 3 atrophies partielles au départ; aucune différence entre départ/avoine	Les patients adultes en rémission peuvent tolérer de 70 à 100 g d'avoine/j, avantages nutritionnels et d'observance
Janatuinen *et coll.*, 2002 (suivi de l'étude précédente)	35 exp./28 témoins; 23/35 conservé avoine; abandon de 12	5 ans	34 g/jour (moyenne)	Oui à 6–12 mois mais pas au-delà	28	Oui Ac GD E et TGt	20/35 exp. et 20/28 subi biopsie; tous normaux; exp. = témoins	Soutient l'opinion que l'avoine en quantité modérée est tolérée par les patients MC jusqu'à 5 ans. Limitations : abandon d'un grand nombre; pureté de l'avoine incertaine à long terme
Kemppainen *et coll.*, 2007 poursuite de Janatuinen *et coll.*, 2002	22 12 exp. ont poursuivi; abandon par 10 exp.	5 ans	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus	20		Biopsie chez 12 ex. et 20 témoins : biomarqueurs LIEL; exp. = témoins	Consommation d'avoine à long terme ne stimule pas de réponse immunologique locale dans l'intestin grêle

Abréviations : Anticorps (Ac); maladie coeliaque (MC); dermatite herpétiforme (DH); diagnostic (Dx); anticorps antiendomysium (AcE); gastro-intestinal (GI); régime sans gluten (RSG); lymphocytes intraépithéliaux (LIEL); laboratoire (Lab); anticorps antitransglutaminase tissulaires (TGt); anticorps antiréticuline (RET); anticorps antigliadine (GD); immunohistochimie (IH).

Tableau 1 : Études cliniques clés sur les effets de l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme

Auteurs/ année	Nombre de sujets	Durée de l'étude	Quantité d'avoine ajoutée au RSG	Pureté évaluée	Témoin	Essais cliniques et lab.	Résultats de la biopsie intestinale après la provocation	Conclusion
Enfants								
Hoffenberg *et coll.*, 2000	10 Nouveaux Dx	6 mois	24 g/jour	oui	Autonome	Oui AcTGt	Architecture villeuse et dénombrement LIEL améliorés après l'avoine	L'avoine en vente dont la pureté est confirmée est tolérée par les enfants MC Dx depuis peu

Tableau 1 : Études cliniques clés sur les effets de l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme

Auteurs/ année	Nombre de sujets	Durée de l'étude	Quantité d'avoine ajoutée au RSG	Pureté évaluée	Témoin	Essais cliniques et lab.	Résultats de la biopsie intestinale après la provocation	Conclusion
Enfants								
Högberg *et coll.*, 2004	116 nouveaux Dx; 57 exp./59 témoins; 42 exp. ont terminé; abandon de 15 exp	1 an	25-50 g/jour	oui	59 50 ont terminé; 7 ont abandonné; 2 pertes en cours de suivi	Oui Ac GD, E et TGt	Histologie normale améliorée avec l'avoine; exp. = témoins; 2 témoins sans amélioration avec RSG	L'ajout d'avoine au régime sans gluten est toléré par les enfants MC nouvellement Dx
Hollén *et coll.*, 2006 poursuite de Högberg *et coll.*, 2004	38 nouveaux Dx dans ce volet de l'étude	comme ci-dessus	comme ci-dessus	comme ci-dessus	48	Oui Ac avénine	Diminution des titres Ac avénine; exp. = témoins	L'avoine *per se* n'a pas provoqué de réaction immunitaire humorale
Holm *et coll.*, 2006	36/32 ont consenti; 9 nouveaux Dx; 23 en rémission; 13/23 provocation par l'avoine et 10/23 provocation par le gluten, après rechute par le gluten; 9/10 sur RSG + avoine 22 suivis cliniques à long terme	2 ans	43 g/jour (médiane)	oui	Autonome	Oui Ac E, GD et TGt	Rechute après gluten, mais non après avoine; rétablissement de tous sur RSG + avoine selon l'histologie LIEL et biomarqueurs	L'avoine pure peut être ajoutée sans danger au RSG des enfants MC Aucune preuve de toxicité ni d'activation immunitaire

Les renseignements disponibles sont résumés à l'Annexe 1. Ceux-ci sont présentés comme suit :

A. Les essais cliniques portant sur l'innocuité de l'avoine ajoutée à un régime alimentaire par ailleurs exempt de gluten sont groupés selon les sujets (adultes vs enfants) et organisés par ordre croissant de durée de l'essai. Ces études essentielles sont aussi résumées au tableau 1.

B. Les autres publications pertinentes comprenant les résultats d'études in vitro et une analyse rétrospective ainsi qu'un examen systématique de la réaction à l'avoine des personnes atteintes de la maladie coeliaque sont organisés par ordre chronologique de publication.

L'évaluation globale des résultats d'études publiés depuis 1995 (tableau 1) soutient l'opinion qu'une majorité d'adultes et d'enfants atteints de la maladie coeliaque ou de dermatite herpétiforme, que leur état ait été diagnostiqué depuis peu ou qu'ils soient en rémission, peuvent tolérer de petites quantités d'avoine pure, non contaminée par le gluten de blé, de seigle ou d'orge. Cependant, en intégrant l'avoine au régime sans gluten de patients atteints de la maladie coeliaque, les aspects suivants devraient être pris en considération :

- La comparaison entre les diverses études est compliquée par les plans d'étude conçus différemment, par les diverses conditions appliquées pour les essais de pureté des produits d'avoine utilisés dans le cadre des essais cliniques, de même que par les critères variés employés pour catégoriser les produits sans gluten d'un pays à l'autre. Toutes les études examinées comportaient des limitations. Cependant, indépendamment de celles-ci, la plupart des études ont indiqué que les sujets pouvaient tolérer l'intégration de l'avoine dans un régime sans gluten.
- Tous les résultats publiés découlant des études de provocation cliniques vérifiant l'innocuité de l'avoine chez les adultes et les enfants atteints de la maladie coeliaque ont été examinés (tableau 1). La plupart des plans d'étude étaient de courte durée (un an ou moins). Une seule étude chez les adultes comportait une période de suivi de cinq ans (Janatuinen *et coll.,* 2002) avec une analyse de suivi de la réponse immunologique locale de l'intestin grêle (Kemppainen et al, 2007). Une autre étude, cette fois chez les enfants, comportait une période de suivi de

sept ans (Holm *et coll.,* 2006). Ainsi, d'autres travaux de recherche seront requis pour déterminer les effets potentiels de l'exposition permanente à l'avoine. L'observance à long terme d'un régime sans gluten constitue l'une des difficultés de la prise en charge de la maladie coeliaque et sans une telle observance, la collecte de données sur la consommation d'avoine à long terme se révèle également difficile. Dans le cadre d'une étude à long terme, il est également ardu de connaître les motifs de l'abandon d'un patient.

- Le nombre de sujets ayant contribué à chaque étude de provocation était aussi limité, et ce, fort probablement en raison de la difficulté que posait le recrutement d'un nombre suffisant de sujets ayant consenti à se conformer au protocole d'étude long et laborieux. Plus particulièrement, les études menées chez les enfants, surtout lorsqu'il s'agit de très jeunes enfants, sont rendues encore plus difficiles par l'aversion possible que ceux-ci ou leurs parents éprouvent à l'égard de la participation à l'étude, ce qui peut compromettre l'observance et le désir de mener la démarche à terme. Pour l'obtention de résultats précis, la formation des familles des enfants constitue une exigence supplémentaire essentielle pour assurer l'observance du protocole d'étude. De plus, les personnes atteintes de la maladie coeliaque qui acceptent de participer aux études de provocation risquent la réactivation de la maladie ou un retard du rétablissement. Pour des considérations éthiques, dans le cadre de la plupart des études pour lesquelles des patients ayant reçu depuis peu le diagnostic de la maladie ont été recrutés, des critères visant à exclure les patients affectés des pathologies les plus graves ont été appliqués. Il importe de reconnaître les limitations auxquelles les chercheurs se sont heurtés au cours des études de provocation cliniques en présence de la maladie coeliaque, car les données recueillies dans un tel contexte doivent être interprétées et évaluées avec prudence.
- Les différences entre les produits d'avoine utilisés et entre les méthodes d'analyse de la pureté de l'avoine et de communication des résultats ont limité encore davantage la possibilité d'une évaluation complète de l'innocuité. Dans les ouvrages, le plan d'étude était parfois vague quant aux caractéristiques de l'avoine pure et non contaminée. Dans le cadre des études les plus récentes (tableau 1), des indications étaient formulées à l'effet que l'avoine avait été analysée et que celle-ci était exempte de contamination par d'autres grains céréaliers tels que le blé, l'orge et le seigle. Cependant, plusieurs études ont omis d'indiquer les concentrations de détection des techniques d'analyse ou les valeurs seuils utilisées pour déterminer si les échantillons d'avoine pouvaient être considérés exempts de gluten d'autres grains céréaliers. À moins d'indication contraire, on a supposé que les échantillons d'avoine exempte de contamination affichaient une valeur négative par rapport au seuil de détection de la méthode ou des méthodes employées. Une attention particulière a été accordée à la pureté de l'avoine, car la contamination des produits d'avoine par des céréales de blé, d'orge et de seigle contenant du gluten a été signalée à titre de problème intermittent pouvant potentiellement fausser les résultats de l'essai (Hernando *et coll.,* 2006; Kilmartin *et coll.,* 2003; Thompson, 2004 et 2005). Cependant, une contamination par le gluten provenant de diverses sources peut aussi être détectée dans des produits naturels exempts de gluten (c.-à-d., dans le maïs, dans le riz et dans le sarrasin) (Ciclitira et Ellis 1991; Collin *et coll.,* 2004; Holm *et coll.,* 2006). Dans le cadre des études, une standardisation de la méthode de communication des résultats en matière de pureté de l'avoine augmenterait la précision des évaluations de l'innocuité et contribuerait à l'établissement d'un seuil de tolérance au gluten de blé, d'orge et de seigle. Alors que plus de données deviendront disponibles, la validation croisée, la standardisation et l'accord international sur les méthodes d'analyse pour l'évaluation de la pureté de l'avoine devront aussi être réévalués. Aucune définition universelle de l'expression sans gluten ni aucun seuil quant à la quantité de gluten requise pour provoquer ou maintenir une réponse immunologique chez les personnes atteintes de la maladie coeliaque n'ont encore été établis. En raison de la variation, d'un individu à l'autre, de la sensibilité au gluten présent dans le blé, dans l'orge et dans le seigle, la détermination d'un tel seuil est délicate. Le règlement d'étiquetage propre à la teneur en gluten d'un produit varie souvent considérablement d'un pays à l'autre (Case, 2006). Il est à noter que les données scientifiques cliniques portant sur les seuils limites de gluten sans danger sont limitées, et que les quantités actuelles de 20 ppm (20 mg/kg) et de 200 ppm (200 mg/kg) n'ont pas fait l'objet d'un consensus chez les scientifiques (Case, 2006). Le rapport intitulé Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten publié par la FDA, en mars

2006, définit trois catégories d'aliments sans gluten aux États-Unis. La norme canadienne à l'égard des aliments sans gluten se résume à ce simple libellé : Il est interdit d'étiqueter, d'emballer ou de vendre un aliment ou d'en faire la publicité de manière à donner l'impression qu'il est sans gluten, sauf s'il s'agit d'un aliment qui ne contient ni blé — dont l'épeautre et le kamut —, ni avoine, ni orge, ni seigle, ni triticale, ni aucun élément de ces grains (Règlement sur les aliments et drogues B. 24.018). Pour des motifs de conformité, le Canada applique un niveau d'intervention de 20 ppm de gluten pour les produits alléguant qu'ils sont sans gluten. Le niveau d'intervention, basé sur l'historique de performance des méthodes d'analyse disponibles, sera soumis à des examens périodiques alors qu'éventuellement, un seuil sera établi par rapport à la tolérance au gluten, et que de nouvelles données deviendront disponibles sur les techniques d'analyse émergentes.

- Sur la base des ouvrages scientifiques actuels et de la teneur en gluten des produits sans gluten offerts sur le marché, Collin *et coll.,* (2004) ont estimé un seuil à l'égard du gluten résiduel. La teneur en gluten de 59 produits naturels exempts de gluten et de 24 produits sans gluten à base d'amidon de blé a été analysée au moyen de dosages immunoenzymatiques. L'apport quotidien en farines exemptes de gluten chez 76 adultes et 16 enfants atteints de la maladie coeliaque et ayant adopté un régime alimentaire exempt de gluten a aussi été estimé et l'étude histologique de leur muqueuse a été réalisée. Selon les résultats de cette étude, de nombreux produits naturels exempts de gluten et à base d'amidon de blé contiennent de 20 ppm à 200 ppm (de 20 mg à 200 mg/kg) de gluten. La consommation médiane quotidienne de farine exempte de gluten a été estimée à environ 80 g/jour et dans de telles conditions, la guérison à long terme s'est avérée satisfaisante. Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle le seuil de tolérance au gluten pourrait être établi à 100 ppm (100 mg/kg) et ils ont ajouté que même si l'apport quotidien en farine exempte de gluten s'élevait à 300 g par jour, au seuil de 100 ppm, l'apport serait équivalent à 30 mg de gluten par jour. Par contre, Hischenhuber *et coll.,* (2006) ont réalisé un réexamen complet et ont conclu que dans une fourchette de seuils, l'apport quotidien maximal de gluten toléré pourrait s'avérer supérieur à 10 mg/jour, mais inférieur à 100 mg/jour. Case (2006) a indiqué que chez les personnes atteintes de la maladie coeliaque, le niveau de tolérance au gluten varie et que celui-ci pourrait s'échelonner de 6 mg à 30 mg de gluten par jour. Récemment, Catassi *et coll.,* (2007) ont publié les résultats d'un essai prospectif à double insu comparatif avec placebo réalisé pour établir un seuil de gluten sans danger dans un contexte d'exposition prolongée à des quantités infimes de gluten (c.-à-d., gluten apparaissant comme 'contaminant croisé') pour les patients atteints de la maladie coeliaque. Les auteurs ont conclu que dans le cadre de la prise en charge de la maladie coeliaque, l'ingestion de gluten contaminant devrait être maintenue à moins de 50 mg/jour. De toute évidence, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer un seuil limite tolérable de gluten et la quantité de produits exempts de gluten qui peut être consommée sans danger par l'ensemble des personnes atteintes de la maladie coeliaque. La détermination d'un seuil de tolérance au gluten, bien que difficile à réaliser, contribuerait à l'uniformisation mondiale des règlements sur l'étiquetage et augmenterait grandement la possibilité d'observance d'un mode de vie sans gluten.

Malgré les difficultés qui ont été constatées lorsqu'il s'agit de réaliser une évaluation complète des plus récents essais cliniques, la majeure partie des données probantes indiquent que la plupart des personnes atteintes de la maladie coeliaque peuvent tolérer des quantités modérées d'avoine pure (non contaminée par le blé, l'orge et le seigle) dans le cadre d'un régime sans gluten (tableau 1, annexe 1). La portion d'avoine devrait être limitée et varier de 20 à 25 grammes/jour (à 65 ml ou à ¼ de tasse de flocons d'avoine secs) pour les enfants et de 50 à 70 grammes/jour (de 125 à 175 ml ou de ½ à ¾ de tasse de flocons d'avoine secs) pour les adultes. Puisque certaines données probantes ont démontré que la sensibilité à l'avoine pure est possible lorsque celle-ci est intégrée à un régime sans gluten, la plupart des chercheurs du domaine ont recommandé un suivi clinique. Une telle démarche doit comporter une évaluation initiale et un suivi à long terme (Rashid *et coll.,* 2007; Haboubi *et coll.,* 2006).

- En ce qui a trait aux essais cliniques visant à évaluer l'intégration de l'avoine à un régime sans gluten (tableau 1, annexe 1), Størsrud *et coll.,* (2003a, b) ont intégré 93 g par jour d'avoine pure à l'alimentation d'un petit nombre de sujets adultes pendant deux ans (Holm *et coll.,* 2006) et ont étudié

(pendant deux ans) des enfants qui consommaient quotidiennement une médiane de 43 g (et jusqu'à 81 g par jour) d'avoine. Dans le cadre de ces études, les résultats n'ont révélé aucun effet indésirable. Ces quantités de gluten sont supérieures à celles que recommande l'Association canadienne de la maladie coeliaque (ACC) aux adultes (de 50 g à 70 g de flocons d'avoine par jour) et aux enfants (de 20 g à 25 g de flocons d'avoine par jour). Dans le cadre de ces études, bien que les valeurs seuils utilisées pour sélectionner les échantillons d'avoine exempte de gluten n'aient pas été précisées, Størsrud *et coll.,* (2003a, b) ont fait état d'une limite de détection de 20 ppm et Holm *et coll.,* (2006) ont établi que 29 des 30 échantillons d'avoine analysés contenaient des taux de gliadine inférieurs à 28 ppm.

- Tel qu'en font foi les résultats des essais cliniques, certains patients atteints de la maladie coeliaque ont éprouvé des symptômes gastro-intestinaux plus fréquemment au cours des périodes où ils ont adopté un régime intégrant l'avoine qu'au cours de celles où ils observaient un régime sans gluten habituel. Toutefois, en général, ces symptômes ont été qualifiés de passagers et de légers en plus d'avoir été expliqués par l'effet d'une augmentation de l'apport en fibre provoquée par l'intégration de produits d'avoine plutôt que par de nouvelles manifestations cliniques de la maladie coeliaque. Les légers symptômes gastro-intestinaux éprouvés n'ont pas été jugés suffisamment indésirables pour exclure l'avoine du régime sans gluten des patients atteints de la maladie coeliaque. Quelques cas de patients adultes extrêmement sensibles atteints de la maladie coeliaque chez qui une intolérance à l'avoine pure non contaminée s'est manifestée, laquelle a été établie en tenant compte de la morphologie intestinale et des paramètres sérologiques, ont été signalés (Hollén *et coll.,* 2003, 2006; Lundin *et coll.,* 2003). Cependant, à l'exception d'un seul patient, et ce, dans le cadre d'une seule étude (Lundin *et coll.,* 2003), aucune donnée probante n'a permis d'associer l'avoine au critère histopathologique déterminant de la maladie coeliaque : le développement de l'atrophie de la muqueuse de l'intestin grêle. En outre, des études cliniques menées auprès de patients adultes ayant reçu le diagnostic depuis peu (Janatuinen *et coll.,* 1995, 2000) ont fait état de la guérison de la muqueuse intestinale chez les patients ayant adopté un régime sans gluten intégrant l'avoine. Malgré les renseignements restreints sur les abandons, les rapports des suivis après cinq ans chez les patients atteints de la maladie coeliaque ayant intégré l'avoine dans leur régime démontrent que l'exposition à l'avoine n'altère pas la morphologie de l'intestin grêle et ne provoque pas de réponse immunologique locale dans la muqueuse de l'intestin grêle (Janatuinen *et coll.,* 2002; Kemppainen *et coll.,* 2007).
- Une étude randomisée à double insu menée auprès d'enfants ayant reçu depuis peu le diagnostic de la maladie coeliaque a permis de démontrer, tel que l'ont fait les découvertes réalisées auprès de patients adultes également atteints, que l'adoption, pendant un an, d'un régime sans gluten intégrant l'avoine n'a pas fait obstacle à la guérison clinique et sérologique ni davantage, à celle de la muqueuse de l'intestin grêle. Malgré ces résultats, 26 % des enfants du groupe ayant adopté un régime sans gluten intégrant l'avoine se sont retirés de l'étude (Högberg *et coll.,* 2004 & Hollén *et coll.,* 2006). Les raisons de leur retrait du protocole n'ont pas été clairement établies. Par ailleurs, Holm *et coll.,* (2006) ont assuré le suivi auprès de 22 enfants atteints de la maladie coeliaque ayant adopté un régime sans gluten intégrant l'avoine depuis sept ans, et ce, sans données probantes cliniques ni sérologiques de rechute.
- Arentz-Hansen *et coll.,* (2004) ont indiqué que les résultats de leur étude in vitro ont démontré que même si l'avoine semble bien tolérée par plusieurs patients atteints de la maladie coeliaque, une réaction à l'avoine des cellules T intestinales s'est manifestée chez certains patients. D'autres chercheurs ayant également mené une étude in vitro (Kilmartin. *et coll.,* 2003, 2006) ont démontré que l'avénine purifiée, soit la prolamine de l'avoine, est non immunogène pour la muqueuse intestinale des patients atteints de la maladie coeliaque. En outre, d'autres chercheurs ont proposé que puisque l'avénine constitue de 5 % à 15 % de la protéine totale de l'avoine, alors que la prolamine constitue de 40 % à 50 % (Kilmartin *et coll.,* 2006) de celle-ci dans le blé, l'orge et le seigle, d'importantes quantités d'avoine risquent tout de même de se révéler toxiques pour les patients atteints de la maladie coeliaque. Les chercheurs croient qu'il existe des similitudes entre la structure de la protéine d'avoine et certaines séquences semblables à celles du blé. Cependant, les séquences d'acide aminé présumées toxiques sont moins fréquentes dans l'avénine que dans les autres prolamines,

ce qui pourrait expliquer la nature moins toxique de l'avoine (Arentz-Hansen *et coll.,* Ellis et Ciclitira 2001; McLachlan *et coll.,* 2002; Shan *et coll.,* 2002; Vader *et coll.,* 2003; Valdes *et coll.,*2003).

En conclusion, l'évaluation de l'innocuité/des avantages de l'intégration de l'avoine à un régime sans gluten chez les patients atteints de la maladie coeliaque indique que des quantités modérées d'avoine pure sont bien tolérées par la majorité des personnes atteintes de la maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme. L'expression avoine pure est employée pour désigner l'avoine non contaminée par le gluten d'autres grains céréaliers étroitement apparentés, dont le blé, l'orge et l'avoine tels que détectés en employant les méthodes d'analyse actuelles. Selon les résultats des essais cliniques publiés dans les ouvrages, les quantités d'avoine considérées sans danger varient de 50 g à 70 g par jour pour les adultes et de 20 g à 25 g par jour pour les enfants. Les avantages comprennent : une meilleure observance du régime sans gluten, une palatabilité accrue, une augmentation des fibres et une plus grande variété d'aliments dans le cadre d'un régime sans gluten très restrictif. Toutefois, les limites indiquées ci-dessus doivent être appliquées avec prudence lorsqu'il s'agit de l'intégration de l'avoine au régime sans gluten. Bien que la plus grande partie des données probantes soutiennent la tolérance de l'avoine dans un régime sans gluten, puisque même l'avoine pure n'est pas tolérée par certaines personnes atteintes de la maladie coeliaque, des travaux de recherche plus approfondis sont requis et la prudence demeure de mise. Actuellement, la proportion de personnes atteintes de la maladie coeliaque ne tolérant pas l'avoine pure n'est pas clairement établie. En raison du manque de données à long terme, du nombre d'abandons dont la raison particulière est inconnue, du nombre restreint de sujets ayant participé aux études et de la possibilité d'une réponse immunologique en l'absence de manifestations cliniques tel que signalée par certains résultats d'études in vitro, la plupart des chercheurs proposent que jusqu'à ce que la prévalence de l'intolérance à l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque soit bien établie, il est judicieux d'assurer un suivi clinique des patients atteints de la maladie coeliaque qui consomment de l'avoine. Cette démarche comporte une évaluation initiale et un suivi à long terme. En plus, la terminologie employée pour désigner l'avoine pure non contaminée doit être mieux définie, y compris en ce qui a trait aux méthodes d'échantillonnage et d'analyse. Actuellement, au Canada, l'avoine pure peut être déterminée à la source comme satisfaisant aux normes de pureté de type Foundation #1 telles que définies par la Loi sur les semences du Canada ou excéder celles-ci ou encore, présenter un degré de pureté équivalent tel qu'atteint par les méthodes actuellement disponibles. L'avoine pure, non contaminée, doit être récoltée, expédiée, entreposée et manufacturée selon les règles de bonnes pratiques de fabrication de façon à réduire la présence de blé, y compris d'épeautre et de kamut, d'orge, de seigle et de triticale, ni d'autres éléments de ces grains, de façon à ne pas excéder le seuil de 20 ppm de gluten tel que détecté en utilisant les méthodes disponibles actuellement. Les personnes et les praticiens et praticiennes intéressés à intégrer de l'avoine au régime sans gluten des personnes atteintes de la maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme devraient consulter des médecins, des diététistes et des praticiens de la santé avant d'aller de l'avant. Le suivi à long terme est aussi recommandé. Le site Web de l'Association canadienne de la maladie coeliaque, au www.celiac.ca, est une source de renseignements et de conseils recommandée.

Annexe 1 :

A. Études cliniques in vivo clés évaluant l'innocuité de l'avoine (Tableau 1)

a. Adultes

1. Srinivasan *et coll.,* (1996, 1999) ont étudié l'innocuité de l'avoine chez 10 patients adultes atteints de la maladie coeliaque, en rémission clinique et histologique. Chaque patient a consommé 50 g d'avoine (sous forme de gruau) quotidiennement pendant 12 semaines tout en observant un régime sans gluten sévère. La céréale d'avoine utilisée dans le cadre de l'étude a été analysée pour détecter une possible contamination par le gluten en faisant appel à la chromatographie liquide à haute performance en phase inversée, au dosage immunoenzymatique et aux techniques de réaction en chaîne de la polymérase. Il a été établi que l'avoine était totalement exempte de gluten. Ni les renseignements détaillés sur les niveaux de détection de ces techniques ni les valeurs seuils utilisées pour déterminer si les échantillons d'avoine pouvaient être considérés comme étant exempts de gluten n'ont été fournis. Les patients ont subi un examen clinique à 0, 1, 4 et 12 semaines. Les études en laboratoire suivantes ont été effectuées à chaque examen : des profils hématologiques et biochimiques complets, de même que des analyses sérologiques ciblant la détection d'anticorps antigliadine et antiendomysium. Des biopsies duodénales ont été obtenues avant l'intégration de l'avoine et après la période d'essai de 12 semaines. Tous les patients ont parfaitement observé le protocole de l'étude. Pendant toute la période de consommation d'avoine, tous les patients sont demeurés asymptomatiques et les paramètres hématologiques et biochimiques se sont révélés normaux. Aucune altération de la valeur des anticorps antigliadine et antiendomysium n'a été observée à la suite de l'intégration de l'avoine et aucun dommage morphologique n'a été décelé en faisant appel à une évaluation histologique standard. Les examens histologiques quantitatifs n'ont indiqué aucun changement important du dénombrement des lymphocytes intraépithéliaux ni de la taille de l'entérocyte. Par la suite, deux patients ont subi une « microprovocation » en consommant 500 mg par jour de gluten pendant six semaines. Chez ces deux patients, l'analyse histologique a révélé des signes de rechute et l'un des patients a obtenu un résultat positif aux tests de production d'anticorps. Ces chercheurs ont étudié plus avant la toxicité de l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque en détectant immunohistochimiquement la présence de l'enzyme lactase dans la biopsie intestinale. Lorsque la maladie coeliaque est active, cette enzyme disparaît, mais la provocation par l'avoine l'a laissée intacte (Srinivasan et al, 1999).
2. Hardman *et coll.,* (1997) ont suivi sept hommes et trois femmes (âge moyen : 58 ans) atteints de dermatite herpétiforme confirmée par biopsie. Les sujets avaient adopté un régime sans gluten sévère pendant 15,8 années en moyenne, et les éruptions et l'entéropathie étaient maîtrisées. Les sujets ont ajouté l'avoine à leur alimentation pendant 12 semaines (apport moyen quotidien de 62,5±/10,8 g [± ET]). La pureté de l'avoine a été établie au moyen de dosages immunoenzymatiques et de réaction en chaîne de la polymérase. Ni les renseignements détaillés sur les niveaux de détection de ces techniques ni les valeurs seuils utilisées pour déterminer si les échantillons d'avoine pouvaient être considérés comme étant exempts de gluten n'ont été fournis. Des biopsies duodénales et cutanées ont été pratiquées sur tous les patients au début et à la fin de l'étude. Aucun des patients n'a signalé d'effets indésirables. Les analyses sérologiques pour les anticorps antigliandine, antiréticuline et antiendomysium se sont révélées négatives, et ce, tant avant qu'après la période de l'essai. À la fin de la période de 12 semaines, l'architecture villeuse s'est révélée normale. Le rapport moyen (±ET) entre la hauteur des villosités et la profondeur des cryptes était de 3,59±0,11 avant le régime et de 3,71±0,09 par la suite (normal entre 3 et 5), et les tailles moyennes de l'entérocyte variaient de 31,36±0,58 micron et de 31,75±44 microns, respectivement (fourchette normale, de 29 à 34). Les dénombrements des lymphocytes intraépithéliaux duodénaux se sont tous révélés conformes aux limites normales (en moyenne, 13,8±1,03 par 100 entérocytes avant le régime et 14,2±1,2 par 100 entérocytes par la suite; fourchette normale, de 10 à 30 par 100 entérocytes). Selon les biopsies cutanées, aucune modification importante de l'IgA dermique n'est survenue.

3. Srinivasan *et coll.,* (2006) ont évalué la réaction de l'intestin grêle à l'avoine en évaluant l'activation du système immunitaire gastro-intestinal. Cette étude a été réalisée chez 10 adultes ayant consommé 50 g d'avoine quotidiennement tout en adoptant un régime exempt de gluten par ailleurs pour une période de 12 semaines. Selon les diverses méthodes d'analyse, dont la chromatographie liquide à haute performance en phase inversée, les dosages immunoenzymatiques et la réaction en chaîne de la polymérase, la céréale d'avoine utilisée dans le cadre de cette étude était entièrement exempte de contamination. L'observance par le patient, les symptômes cliniques et la sérologie (les anticorps antigliadine de classe IgG et les anticorps antiendomysium de classe IgA) ont été surveillés tout au long de la période d'essai. Les biopsies duodénales ont été obtenues par endoscopie au début et à la fin de l'étude. Après l'essai de 12 semaines, quatre des patients ont consommé 500 mg de gluten par jour et deux autres patients, 10 g de gluten, et ce, pendant six semaines. Les biopsies duodénales avant et après l'intégration de l'avoine à l'alimentation ont révélé la présence d'une série d'anticorps dirigés contre les molécules suivantes : antigène HLA-DR, Ki-67, CD25 et CD54 [molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1)] et tryptase mastocytaire. Ces études immunohistologiques approfondies des biopsies n'ont révélé aucune donnée probante d'activation immunitaire ni de dommage morphologique à la suite de la consommation d'avoine. Néanmoins, chez tous les patients ayant consommé 500 mg ou 10 g de gluten par jour, des symptômes de la réactivation de la maladie, y compris des symptômes gastro-intestinaux d'intensité variable, des réactions sérologiques, de même que des changements morphologiques dans la biopsie duodénale ont été observés. Les auteurs ont conclu que dans ces conditions d'essai, aucune donnée probante n'a indiqué que l'ingestion de l'avoine avait exercé des effets toxiques ou immunogéniques sur la muqueuse duodénale des personnes atteintes de la maladie coeliaque et ils ont appuyé le point de vue selon lequel l'avoine est bien tolérée par la majorité des personnes atteintes de la maladie coeliaque.

4. Lundin *et coll.,* (2003) ont mené une épreuve de provocation chez 19 patients adultes atteints de la maladie coeliaque, lesquels étaient en rémission et avaient adopté un régime sans gluten. Un supplément de 50 g/jour d'avoine a été ajouté au régime sans gluten pendant 12 semaines. Les échantillons d'avoine ont été obtenus d'un seul fabricant mettant en oeuvre des pratiques rigoureuses pour éviter la contamination par le blé ou par d'autres grains contenant du gluten. Vingt-cinq échantillons d'avoine de ce fabricant ont été analysés à l'interne et un laboratoire de référence a analysé 120 échantillons supplémentaires. En faisant appel à la méthode ELISA et à la spectrométrie de masse, avec une limite de détection consignée de 20 ppm, aucune contamination n'a été détectée dans ces échantillons. Six échantillons d'avoine ont été analysés par la suite en faisant appel au transfert Western, un essai ELISA faisant appel à un cocktail d'anticorps et à la technique de spectrométrie de masse MALDI-TOF dont la limite de détection consignée est de 5 ppm. Dans cinq de ces échantillons, les taux de gluten variaient de <1,5 ppm à 23 ppm et ceux-ci ont été considérés comme étant exempts de contamination. Le sixième échantillon a été considéré comme étant contaminé (>400 ppm selon le transfert de Western, la technique ELISA et la SM). En raison de la grande quantité d'avénine de l'avoine contenue dans les échantillons et du fait que la SM ne peut distinguer l'orge de l'avoine, celle-ci n'est pas parvenue à déterminer la source de la contamination. Un échantillon supplémentaire prélevé au fond du sac contenant l'avoine contaminée a été analysé et <1,5 ppm de gluten ont été détectés. Les auteurs ont supposé qu'une graine ou que quelques graines d'orge s'étaient retrouvées dans le sac, mais ils ont établi que l'avoine utilisée dans le cadre de l'étude était suffisamment pure et se sont ralliés au seuil suggéré par le Codex révisé, soit aux 20 ppm recommandés pour les produits naturels exempts de gluten. Tous les patients ont été évalués au moyen d'analyses sérologiques, y compris l'antigliadine de classe IgA, l'antiendomysium et les anticorps antitransgluminase. Une gastroduodénoscopie a été réalisée avant et après la consommation d'avoine. Les biopsies ont été cotées en faisant appel à la classification Marsh et les taux d'ARN-messager particuliers à l'interféron (IFN-) ont été déterminés au moyen de l'analyse de la réaction en chaîne de la polymérase à transcription inverse. L'interféron a été analysé en tant que marqueur d'activation de la cellule T. L'avoine a été bien tolérée par la plupart des patients, mais plusieurs ont fait état d'un malaise abdominal passager et de ballonnements au début de l'essai. L'augmentation de consommation de fibres chez les patients qui n'en consomment que peu peut être la cause de ces malaises. Un patient s'est retiré

en raison de symptômes gastro-intestinaux, et une atrophie villositaire partielle et une éruption pendant la première provocation par l'avoine ont été observées chez un autre patient. L'état de ce patient s'est amélioré en adoptant un régime sans gluten, mais celui-ci a subi une atrophie villositaire partielle et une dermatite aiguë au cours de la seconde provocation par l'avoine. Aucune donnée probante n'a démontré une contamination de l'avoine consommée par le patient chez lequel l'intolérance a été observée. Des taux positifs d'ARN-messager de l'interféron ont été observés chez cinq sujets, mais aucune anomalie histologique correspondante n'a été observée après la provocation. La valeur significative de cette constatation n'est pas entièrement comprise, mais les auteurs avancent qu'il est possible que l'activation de la cellule T ne soit pas directement responsable de l'atrophie villositaire observée en présence de la maladie coeliaque. L'intolérance à l'avoine de l'un des patients a constitué la principale différence observée dans le cadre de cette étude. Les auteurs ont mentionné qu'à la suite de cette épreuve de provocation, d'autres cas de patients cliniquement intolérants à l'avoine leur ont été signalés (dermatite, douleur abdominale, réactions générales d'allure anaphylactoïdes), mais sans autre confirmation par endoscopie assortie d'une biopsie duodénale. Cependant, aucun des sujets n'a accepté de consommer de l'avoine de nouveau. Ainsi, les auteurs ont conclu que malgré la capacité de la plupart des patients de tolérer l'intégration de l'avoine à leur alimentation, certaines personnes peuvent manifester une intolérance à celle-ci.

5. Reunala *et coll.,* (1998) ont réalisé une épreuve de provocation par l'avoine chez onze patients atteints de dermatite herpétiforme (DH). Un autre groupe de 11 patients atteints de DH a fait office de groupe témoin. À l'étape du diagnostic, tous les patients ont subi des biopsies cutanées et duodénales. Tous les patients observaient un régime sans gluten, étaient en rémission depuis au moins 5,5 ans et aucun n'avait subi d'éruption au cours des 14 derniers mois. Les sujets ont consommé 50 g d'avoine par jour pendant six mois en observant un régime exempt de gluten par ailleurs. Selon le dosage immunoenzymatique et la réaction en chaîne de la polymérase, l'avoine utilisée dans le cadre de cette épreuve de provocation était exempte de contamination par le gluten. Dans le cadre de cette étude, la quantité permise de gluten issu de farine d'amidon de blé atteignait 0,3 g de protéine, soit l'équivalent de 50 mg de gluten par 100 g de farine. Avant et après l'essai de provocation par l'avoine, des biopsies sériques et cutanées, de même que des biopsies de l'intestin grêle ont été analysées. Huit patients ayant subi l'essai sont demeurés asymptomatiques, deux ont subi des éruptions passagères et l'un d'eux s'est retiré en raison d'une éruption faible, mais plus persistante. Trois des 11 patients du groupe témoin ont également subi des éruptions passagères. Les anticorps antiendomysium de classe IgA sont demeurés négatifs chez tous les patients et l'architecture villositaire est demeurée non altérée à la suite de l'essai de provocation par l'avoine. La densité des lymphocytes intraépithéliaux positifs CD3 et des récepteurs cellulaires $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$T et l'expression de l'antigène DR dans les cellules épithéliales des cryptes ont été analysées par immunohistochimie. Ces biomarqueurs sont considérés comme étant des indicateurs sensibles de la réponse immune au gluten. À l'exception du récepteur cellulaire $\alpha\beta$T, ces biomarqueurs n'ont pas été altérés par l'essai de provocation par l'avoine. Une différence importante ($p<0.001$) a été observée quant à l'expression du récepteur cellulaire en comparant les consommateurs d'avoine au groupe témoin. Cependant, il est à noter que ce biomarqueur était élevé à la base et qu'une amélioration a été observée après l'essai de provocation par l'avoine.

6. Janatuinen *et coll.,* (1995) ont été les premiers à évaluer la toxicité potentielle de l'avoine dans le cadre d'un vaste essai comparatif réalisé chez des patients adultes atteints de la maladie coeliaque. Dans le cadre de cette étude aléatoire ayant duré jusqu'à 12 mois, ils ont comparé les effets des régimes sans gluten avec et sans avoine. Deux groupes de patients ont été étudiés : les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie coeliaque auparavant et qui étaient alors en rémission et ceux ayant reçu un diagnostic depuis peu. Les patients ayant reçu un diagnostic de maladie coeliaque auparavant ont été sélectionnés sur la base d'un rétablissement de la muqueuse duodénale consigné à leur dossier et de l'observance d'un régime sans gluten depuis au moins 12 mois. Pour établir le nouveau diagnostic, une endoscopie avec biopsie duodénale a été effectuée et le diagnostic de la maladie coeliaque a été établi sur la base de la présence d'une atrophie villositaire totale ou partielle de la muqueuse duodénale avant l'adoption

d'un régime sans gluten. Cinquante-deux adultes atteints de la maladie coeliaque, mais en rémission, ont été suivis pendant 6 mois et 40 adultes ayant reçu un diagnostic de la maladie coeliaque depuis peu, pendant 12 mois. Les patients ont été répartis au hasard selon le sexe, soit dans le groupe exposé à l'avoine, soit dans le groupe témoin. Le groupe exposé à l'avoine rassemblait 26 patients en rémission et 19 patients ayant reçu un diagnostic depuis peu. Le groupe témoin rassemblait 26 patients en rémission et 21 patients ayant reçu un diagnostic depuis peu. Les membres du groupe témoin ont observé un régime sans gluten contenant 0,74 mg de gluten/g d'aliments. Le groupe exposé à l'avoine a adopté le même régime sans gluten de base auquel étaient ajoutés de 50 g à 70 g d'avoine par jour sous forme de farine d'amidon de blé mélangée à une quantité égale d'avoine, de muesli contenant 60 % d'avoine et de gruau à déjeuner. Les auteurs ont omis de mentionner si l'avoine ajoutée au régime sans gluten avait été soumise à des analyses de pureté. L'apport moyen d'avoine (± ET) dans le groupe exposé à l'avoine a été de 49,9 g +/14,7 g par jour pendant 6 mois parmi les patients en rémission et de 46,6 g +/13,3 g par jour pendant 12 mois parmi les patients ayant reçu un diagnostic depuis peu. Aucune différence importante n'a été observée sur les plans de l'état nutritionnel, des symptômes ni des analyses de laboratoire entre le groupe exposé à l'avoine et le groupe témoin. Les auteurs ont indiqué ne pas avoir observé de détérioration de l'architecture des villosités duodénales ni d'augmentation de l'infiltration de cellules mononucléées chez les patients en rémission, peu importe le régime alimentaire adopté. Tous les patients ayant reçu un diagnostic depuis peu étaient en rémission depuis un an ou moins, à l'exception d'un sujet du groupe témoin. Le taux d'abandon s'est révélé comparable d'un groupe à l'autre. Six patients du groupe exposé à l'avoine et cinq du groupe témoin se sont retirés de l'étude. Les chercheurs ont conclu qu'une quantité modérée d'avoine pouvait être intégrée à un régime sans gluten sans effets indésirables pour la plupart des patients adultes atteints de la maladie coeliaque. Dans le cadre de cette étude, le régime sans gluten de base consommé par les participants contenait 0,74 mg de gluten/g d'aliments et la pureté de l'avoine n'avait pas été évaluée. Néanmoins, selon les biopsies duodénales et les constatations cliniques, aucune différence importante n'a été observée sur le plan de la rémission entre le groupe témoin et le groupe expérimental.

7. Janatuinen *et coll.,* (2000) ont mené un essai sur le terrain aléatoire avec groupe témoin pendant une période variant de 6 à 12 mois chez 40 adultes ayant reçu un diagnostic de la maladie coeliaque depuis peu et chez 52 adultes en rémission. Les patients ont été répartis par hasard selon le sexe soit dans le groupe exposé à l'avoine, soit dans le groupe témoin. Le groupe témoin a consommé une céréale exempte de gluten. Les groupes exposés à l'avoine ont reçu des produits auxquels de l'avoine avait été ajoutée : deux types de farines d'amidon de blé exemptes de gluten contenant 50 % d'avoine, du muesli contenant 60 % d'avoine et du gruau à déjeuner. Certains des produits d'avoine utilisés dans le cadre de cette étude étaient en vente auprès du public. L'apport quotidien en avoine s'échelonnait de 50 g à 70 g. La pureté de l'avoine a été vérifiée régulièrement. Le gluten a été analysé par un dosage immunoenzymatique quantitatif faisant appel à un anticorps monoclonal particulier de la gliadine . Cet anticorps détecte toutes les prolamines dans le blé et dans le seigle, seulement certaines des prolamines de l'orge et aucune de l'avoine. Tous les échantillons d'avoine ont été considérés comme étant exempts de gluten, mais aucune précision n'a été indiquée en ce qui a trait à la limite de détection. Tous les patients ont été évalués en utilisant les taux sériques d'anticorps antigliadine et antiréticuline. Dans les biopsies intestinales, le nombre de lymphocytes intraépithéliaux dans la muqueuse intestinale a été analysé avant et après l'intervention. Le taux de disparition des anticorps antigliadine et antiréticuline était semblable entre les groupes de patients observant un régime et ayant reçu depuis peu un diagnostic de maladie coeliaque. L'avoine n'a exercé aucun effet sur les taux d'anticorps antigliadine et antiréticuline chez les patients en rémission. Le nombre de lymphocytes intraépithéliaux a diminué de façon semblable, peu importe le régime des patients ayant reçu un diagnostic depuis peu et aucune augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux n'a été observée chez les patients en rémission et observant un régime intégrant l'avoine ou non. En résumé, aucune différence importante n'a été observée sur les plans des symptômes cliniques, des analyses de laboratoire ni de l'histologie des biopsies duodénale parmi les patients des groupes expérimentaux que

ceux-ci aient consommé de l'avoine ou non. Les auteurs ont conclu que cette étude venait appuyer davantage l'opinion selon laquelle les patients adultes atteints de la maladie coeliaque peuvent tolérer des quantités modérées d'avoine.

8. Peräaho M. *et coll.,* (2004a) ont étudié 39 patients atteints de la maladie coeliaque adoptant un régime sans gluten. Les patients ont été répartis par hasard entre deux groupes, dont l'un (23 patients) consommait 50 g d'avoine par jour et l'autre (16 patients) ne consommait aucune avoine pour une période d'un an. Le rapport ne précisait pas la pureté de l'avoine utilisée dans le cadre de l'étude. Les paramètres suivants ont été évalués : la qualité de vie, les symptômes gastro-intestinaux, l'histopathologie de l'intestin grêle, l'anticorps antiendomysium sérique et l'anticorps antitransglutaminase tissulaire. La qualité de vie était semblable entre les groupes, mais davantage de symptômes gastro-intestinaux ont été observés chez les patients du groupe consommant de l'avoine. Les patients consommant de l'avoine ont souffert considérablement plus fréquemment de diarrhée, mais concurremment, une tendance de symptômes de constipation plus grave a été observée. Trois patients ayant adopté un régime intégrant l'avoine ont abandonné l'étude en raison de symptômes gastro-intestinaux. La structure villositaire est demeurée semblable entre les deux groupes, mais la densité des lymphocytes intraépithéliaux s'est révélée légèrement plus élevée, mais de façon significative, chez les patients du groupe exposés à l'avoine. La gravité des symptômes gastro-intestinaux n'a pas semblé dépendre du degré d'inflammation. Les taux d'anticorps n'ont pas augmenté pendant la durée de l'étude. Les auteurs ont conclu que le régime sans gluten intégrant l'avoine a causé davantage de symptômes que le régime sans gluten habituel. Bien que l'intégrité des muqueuses ait été préservée, une inflammation plus marquée a été observée chez les patients du groupe exposé à l'avoine. Toutefois, les sources et la pureté de l'avoine utilisée dans le cadre de cette étude sont inconnues. Par conséquent, il est possible que les symptômes gastro-intestinaux et l'inflammation accrue chez les patients du groupe exposé à l'avoine aient été dus à une contamination par le gluten. Malgré les limitations que comporte cette étude et les effets observés chez les patients du groupe exposé à l'avoine, les auteurs laissent entendre que l'avoine peut offrir une solution de rechange dans un régime sans gluten, mais que les patients atteints de la maladie coeliaque devraient être conscients de ses effets possibles sur le système gastro-intestinal. En outre, ces chercheurs (Peräaho M. *et coll.,* 2004b) ont aussi réalisé une analyse de l'effet exercé par l'avoine sur les symptômes et la qualité de vie chez 1 000 personnes sélectionnées au hasard parmi les membres de leur association de la maladie coeliaque. En tout, 710 patients ont répondu : 423 (73 %) personnes atteintes de la maladie coeliaque et 70 (55 %) atteintes de dermatite herpétiforme consommaient de l'avoine régulièrement. Les patients aimaient sa saveur, sa facilité de préparation et le coût modique; 94 % d'entre eux étaient d'avis que l'avoine diversifie le régime sans gluten; 15 % des patients atteints de la maladie coeliaque et 28 % de ceux atteints de dermatite herpétiforme ont cessé de consommer de l'avoine. La crainte des effets indésirables et de la contamination constituait la raison la plus courante du refus de consommer de l'avoine. Les auteurs laissent entendre qu'une demande du marché existe à l'égard de l'avoine et que les associations de la maladie coeliaque et les diététistes devraient déployer des efforts pour favoriser le développement de produits exempts de contamination par le blé.

9. Størsrud *et coll.,* (2003 a, b) ont étudié les effets de l'intégration de flocons d'avoine non contaminés à l'alimentation quotidienne de 20 patients adultes atteints de la maladie coeliaque en rémission. Bien que deux rapports aient été rédigés, ceux-ci ne sont représentatifs que d'une seule étude principale. Les résultats de base sont fondés sur les 15 patients ayant participé jusqu'à la fin de l'étude. Pendant deux ans, ces sujets ont ajouté de l'avoine à leur régime sans gluten. L'apport médian en avoine était de 93 g/jour. L'avoine était exempte de blé, de seigle et d'orge tel que démontré par un dosage immunoenzymatique détectant la gliadine. Cette méthode détecte les protéines de masse moléculaire élevée du blé, du seigle et l'orge, mais non dans l'avoine (avénine). Il s'agit d'une méthode quantitative dont la limite de détection est de 20 ppm. Quatre examens des patients ont eu lieu au cours de l'étude et comprenaient une endoscopie de l'intestin grêle avec biopsies, des échantillons sanguins (état nutritionnel et analyse sérologique), la taille et le poids corporel, les symptômes gastro-intestinaux et des rapports alimentaires. L'histopathologie des

biopsies duodénales a été évaluée au début de l'étude (n=20), 6 mois (n=17) et 2 ans (n=14). L'un des patients a refusé la biopsie. L'architecture villeuse et l'infiltrat inflammatoire ont été évalués. L'indication d'une atrophie partielle et de l'inflammation de l'intestin grêle était présente au départ chez certains patients et celle-ci a persisté après l'exposition à l'avoine (n=3). L'état d'aucun des patients dont l'histologie apparaissait normale ne s'est détérioré après l'exposition à l'avoine (n=11). Aucun des paramètres évalués n'a révélé de données probantes signalant une réactivation de la maladie en réaction à l'intégration d'avoine pure à un régime sans gluten après la période d'essai de deux ans. Cinq patients se sont retirés de l'étude, dont deux en raison de symptômes gastro-intestinaux et trois pour des raisons non médicales. Les examens des patients après leur retrait n'ont pas révélé de détérioration de l'histologie de l'intestin grêle ni de l'état nutritionnel ni d'augmentation des taux d'anticorps. L'autre rapport basé sur les sujets ayant terminé l'essai de deux ans a porté plus particulièrement sur les bienfaits et l'état nutritionnel des participants. Les apports moyens de fer et de fibres alimentaires ont augmenté (P<0,001) avec la consommation d'avoine, de même que les apports de thiamine et de zinc (P<0,02). On a aussi fait état d'une augmentation temporaire des flatulences au cours des quelques premières semaines suivant l'intégration de l'avoine, de même que d'une amélioration fonctionnelle de l'intestin. Tous les participants ayant terminé l'étude ont fait état du souhait de continuer à consommer de l'avoine après l'étude, car ils ont constaté que l'ajout d'avoine au régime sans gluten leur offrait une variété accrue ainsi que davantage de saveur et de satiété. La consommation d'avoine a amélioré la valeur nutritionnelle du régime sans gluten, n'a entraîné aucun effet négatif sur l'état nutritionnel et a été appréciée par les sujets. Les auteurs laissent entendre que l'intégration de l'avoine pourrait faciliter l'observance par les patients d'un régime sans gluten strict.

10. Janatuinen *et coll.,* (2002) ont évalué l'innocuité de l'intégration à long terme de l'avoine dans l'alimentation des patients atteints de la maladie coeliaque. Dans le cadre d'une étude antérieure, les effets d'un régime sans gluten et d'un régime sans gluten intégrant l'avoine ont été comparés dans le cadre d'un essai aléatoire auquel ont participé 92 patients adultes atteints de la maladie coeliaque (45 consommant de l'avoine et 47 dans le groupe témoin). Les produits d'avoine ont été obtenus de sources commerciales. En moyenne, 34 g/jour d'avoine ont été ajoutés au régime sans gluten. La pureté de l'avoine et des produits sans gluten a été surveillée au cours de l'intervention d'une durée de 6 à 12 mois (Janatuinen et al 2000). À la suite de la phase initiale de 6 à 12 mois, les patients du groupe exposé à l'avoine ont été incités à consommer de l'avoine librement avec un régime par ailleurs exempt de gluten. Cependant, aucune surveillance systématique de la pureté de ces suppléments d'avoine n'a été exercée. Un suivi a été réalisé après cinq ans et 23 patients consommaient toujours de l'avoine. Du groupe original exposé à l'avoine, 12 sujets avaient abandonné en raison d'une incertitude quant à l'innocuité, de flatulences et d'éruptions. Vingt-huit patients du groupe témoin observant le régime sans gluten habituel ont été examinés. En plus de l'évaluation clinique et nutritionnelle, les paramètres suivants ont été évalués : l'histopathologie et histomorphométrie avec biopsies duodénales et analyse des anticorps antiendomysium, antiréticuline et antigliadine. Le suivi après cinq ans n'a révélé aucune différence importante de l'architecture villeuse duodénale, ni de l'infiltration inflammatoire de la cellule de la muqueuse duodénale, ni des titres des anticorps entre les patients du groupe témoin et les patients consommant de l'avoine. Les auteurs ont fait état d'une amélioration semblable des indices histologiques et histomorphométriques avec le temps, et ce, dans les deux groupes. Malgré le taux élevé d'abandon et le fait qu'aucune surveillance n'a été exercée quant à la teneur en gluten des produits d'avoine et des produits sans gluten, rendant ainsi impossible la détermination du taux de contamination par le gluten dans les régimes, 23 des 35 patients ont participé à l'étude pendant cinq ans sans manifester de signe de rechute tel qu'évalué sur la base des symptômes cliniques, de la sérologie ou de l'histopathologie.

11. Kemppainen *et coll.,* (2007) ont présenté des données supplémentaires sur leur étude de suivi de cinq ans sur l'innocuité de l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque (Janatuinen *et coll.,* 2002). Dans la présente étude, ils ont évalué les réponses immunologiques cellulaires locales en faisant appel à des biomarqueurs immunohistochimiques.

Quarante-deux patients atteints de la maladie coeliaque ont participé à l'essai sur le terrain pendant 6 à 12 mois. Vingt-deux de ces patients consommaient initialement de l'avoine dans le cadre de leur régime sans gluten. Au cours du suivi de 5 ans, 10 patients ont éprouvé de l'incertitude quant à l'innocuité de la consommation d'avoine à long terme et ont éliminé cet élément de leur régime. En outre, 12 des 22 patients ont consommé de l'avoine pendant la période entière de cinq ans. Le groupe témoin était constitué des 20 patients atteints de la maladie coeliaque qui observaient toujours un régime sans gluten strict sans l'ajout d'avoine. Les récepteurs cellulaires intraépithéliaux CD3 et ab T (lymphocytes intraépithéliaux ab) et les récepteurs cellulaires cdT (lymphocytes intraépithéliaux cd) des cellules T ont été comptés après une coloration ciblée de prélèvements de biopsie de l'intestin grêle. Aucune différence n'a été observée entre le groupe exposé à l'avoine et le groupe témoin en matière de densité des CD3, des lymphocytes intraépithéliaux cd, des lymphocytes intraépithéliaux cd et des cellules T. Cette étude ajoute aux données probantes démontrant que la consommation d'avoine à long terme dans le cadre d'un régime sans gluten observé par des patients atteints de la maladie coeliaque ne stimule pas de réponse immunologique localement dans la muqueuse de l'intestin grêle. Le nombre élevé d'abandons est révélateur de la difficulté de réaliser des études à long terme chez les patients atteints de la maladie coeliaque. L'incertitude éprouvée à l'égard de l'innocuité à long terme de l'avoine constitue la principale raison des abandons. Des études supplémentaires contribueront à augmenter l'observance par les patients et la confiance à l'égard de l'innocuité de l'avoine.

b. Enfants

1. Hoffenberg *et coll.,* (2000) ont réalisé un essai ouvert autonome de six mois dans le cadre duquel les enfants atteints de la maladie coeliaque et ayant reçu un diagnostic depuis peu ont consommé une céréale d'avoine à déjeuner commerciale. Les enfants ont suivi un régime sans gluten en y intégrant de l'avoine en vente sur le marché. Pendant 6,6 +/0,7 mois, ils ont consommé 24 grammes de céréale d'avoine par jour ou 1,2 +/0,9 g/kg/j. La contamination par la gliadine de la céréale d'avoine consommée dans le cadre de l'étude a été analysée par dosage immunoenzymatique détectant la gliadine . Cette méthode a été choisie, car elle détecte les protéines de masse moléculaire élevée du blé, du seigle et de l'orge, mais non dans l'avénine de l'avoine. Au taux de <0,01 % (100 ppm), les prélèvements étaient considérés négatifs. Les 10 enfants ayant terminé l'étude étaient âgés de 6,8 +/4,0 (moyenne ±ET) et 5 étaient des garçons. Chez les enfants ayant participé à l'étude, au moins un signe ou un symptôme donnant à penser qu'ils étaient atteints de la maladie coeliaque devait avoir été observé au moment de l'intégration à l'étude. Les patients ont été évalués cliniquement sur la base d'une histologie de l'intestin grêle et du titre de l'anticorps antitransglutaminase tissulaire de classe IgA. Comparativement au début de l'étude, une diminution importante des cotes de la biopsie (P <0,01), du dénombrement des lymphocytes intraépithéliaux (P <0,005), du titre de l'anticorps antitransglutaminase tissulaire de classe IgA (P <0,01) et du nombre de symptômes (P <0,01) a été observée à la fin de l'étude. Cette étude était limitée, car puisque les enfants dont la maladie avait été diagnostiquée depuis peu et leur famille étaient toujours en période d'apprentissage de la gestion d'un régime sans gluten, des sources cachées de gluten pouvaient toujours être présentes dans l'alimentation. Cependant, les résultats globaux ont révélé une amélioration avec l'adoption du régime-test.
2. Högberg *et coll.,* (2004) ont fait état des résultats d'une étude multicentre à double insu menée chez 116 enfants chez qui la maladie coeliaque avait été diagnostiquée depuis peu. Les enfants ont été répartis au hasard en deux groupes, soit l'un de 59 ayant adopté un régime sans gluten et l'un de 57 ayant adopté un régime sans gluten enrichi d'avoine. L'étude s'est déroulée pendant an. L'avoine utilisée dans le cadre de l'étude avait été cultivée, moulue et emballée de façon à éviter la contamination par le blé, par le seigle et par l'orge. Les produits d'avoine ont été analysés en faisant appel à la méthode ELISA pour assurer l'absence de contamination par le gluten. L'apport quotidien en avoine était de 25 g à 50 g. Des biopsies de l'intestin grêle ont été effectuées au début et à la fin de l'étude. Les anticorps sériques antigliadine, antiendomysium et antitransglutaminase tissulaire de classe IgA ont été contrôlés à 0, 3, 6 et 12 mois. Quatre-vingt treize-patients ont terminé l'étude, dont 42 ayant adopté le régime sans gluten intégrant l'avoine et 50 du groupe témoin ayant adopté un régime sans gluten. Le reste des sujets se

sont retirés de l'étude, dont 15 dans le groupe exposé à l'avoine et 7 dans le groupe ayant adopté un régime sans gluten ordinaire, et la plupart de ces enfants faisaient partie des plus jeunes participants à l'étude. Cependant, tous les patients étaient en rémission clinique après l'étude et aucune différence importante n'a été observée entre le groupe témoin et le groupe expérimental à l'égard de tous les paramètres indiqués ci-dessus. Il est à noter que les anticorps de l'avénine ont aussi été analysés parmi les membres du même groupe de patients et que ceux-ci ont fait l'objet d'une mention distincte par Hollén *et coll.,* (2003, 2006).

3. Hollén *et coll.,* (2006) ont fait état des résultats de la sérologie pratiquée dans le cadre de l'étude à double insu décrite ci-dessus (Högberg *et coll.,* 2004). L'objectif principal de l'étude de Hollén *et coll.,* consistait à évaluer les anticorps dirigés contre les prolamines de l'avoine (avénine). Du sérum sanguin a été obtenu des participants à l'étude. Les anticorps antiavénine de classes IgG et IgA ont été contrôlés à 0, 3, 6 et 12 mois. Les métabolites de l'oxyde nitrique ont été mesurés chez sept patients chez lesquels des réactions anormales des anticorps ont été observées. Une diminution importante des anticorps antiavénine a été observée chez les deux groupes (régime sans gluten normal et régime sans gluten intégrant l'avoine) à la fin de l'étude par rapport au début de celle-ci ($p<0,001$), mais aucune différence n'a été observée entre les deux groupes, ce qui laisse entendre que l'avoine n'a pas provoqué de réaction d'immunité humorale. Après trois mois, un déclin des titres IgA a été observé. Les titres IgG, bien que réduits de façon importante, sont demeurés élevés chez la plupart des patients des deux groupes. Les taux d'oxyde nitrique étaient élevés dans quatre des prélèvements analysés. Les auteurs ont indiqué qu'en raison des résultats séropositifs et de l'indication de taux élevés de métabolites d'oxyde nitrique chez certains sujets, les résultats de cette étude n'ont pas exclu la possibilité que certains patients atteints de la maladie coeliaque soient sensibles à l'avoine.

4. Holm *et coll.,* (2006) ont réalisé un essai clinique comparatif d'une durée de deux ans. Un total de 36 enfants âgés de plus de sept ans chez qui la maladie coeliaque avait été diagnostiquée précédemment ou avait été diagnostiquée depuis peu ont été recrutés pour cette étude. Parmi ces enfants, 32 ont consenti et 4 ont refusé en raison de l'aspect trop laborieux du protocole. Chez tous les patients, le diagnostic de la maladie coeliaque a été fondé sur l'atrophie villeuse aiguë partielle ou subtotale et sur l'hyperplasie des cryptes et au départ, des résultats positifs indiquant la présence d'anticorps antiendomysium sériques (EMA) ont été observés. La maladie coeliaque avait été diagnostiquée chez 23 des 32 enfants, lesquels avaient observé un régime sans gluten strict normal (évitant le blé, le seigle, l'orge et l'avoine) pendant au moins deux avant leur participation à l'étude. Tous les enfants étaient en rémission de la maladie. Ces 23 patients ont été répartis au hasard pour faire l'objet d'une provocation ouverte à l'avoine ou au gluten en permettant la consommation de blé, de seigle et d'orge en plus d'avoine. L'apport en avoine était de 50 g par jour et les patients du groupe de provocation par le gluten ont consommé 20 g de gluten par jour. La pureté de l'avoine (sans gluten) a été confirmée au moyen des techniques de dosage immunoenzymatique et de réaction en chaîne de la polymérase. En plus des patients en rémission, neuf enfants ayant reçu un diagnostic de maladie coeliaque depuis peu ont été intégrés à l'essai en consommant un régime sans gluten comparable intégrant l'avoine. Les paramètres suivants ont été évalués chez tous les patients : la morphologie de la muqueuse de l'intestin grêle, les lymphocytes intraépithéliaux, l'expression de l'antigène HLA-DR et la sérologie coeliaque. Pendant les deux premières années d'observance du régime contenant de l'avoine, des évaluations cliniques, nutritionnelles et sérologiques ont été menées à 0, 1, 3, 6, 12, 18 et 24 mois. Des biopsies de la muqueuse de l'intestin grêle ont été évaluées au départ, puis après 6 mois et 24 mois. Si la biopsie de la muqueuse de l'intestin grêle confirmait une rechute dans le groupe de patients exposé au gluten, les patients revenaient au régime sans gluten (évitant le blé, le seigle et l'orge) intégrant la consommation d'avoine. Les examens de suivi du groupe de patients exposé au gluten ont été menés de la même façon que pour les patients exposés à l'avoine jusqu'à ce qu'une rechute de la muqueuse de l'intestin grêle devienne évidente sur le plan histologique. Après la rechute et l'observance d'un régime sans gluten intégrant l'avoine, les examens ont été menés de la même façon que pour les patients exposés à l'avoine. Après l'essai de deux ans, les patients ont continué à observer leur régime en y ajoutant des produits d'avoine en vente sur le marché. La pureté de ces produits avait été analysée au préalable : vingt-neuf des trente échantillons analysés présentaient

des taux de gliadine inférieurs à 28 mg/kg (=28 ppm) et seulement l'un de ceux-ci était clairement contaminé par le blé et présentait une teneur en gluten supérieure à 200 ppm. Les visites de suivi après l'essai de deux ans comportaient des évaluations nutritionnelles et sérologiques une fois l'an ou tous les deux ans pendant sept ans. Dans le cadre du suivi à long terme, les biopsies de la muqueuse de l'intestin grêle n'ont été pratiquées que lorsque l'état clinique du patient ou la sérologie indiquait une rechute. Les auteurs ont déterminé que pendant l'essai de deux ans, l'avoine n'avait entraîné aucun effet nuisible sur l'histologie ou la sérologie intestinale des enfants en rémission de la maladie coeliaque. Les patients du groupe exposé au gluten ont subi une rechute après 3 à 12 mois. La rémission de la maladie a été atteinte chez tous les patients ayant observé un régime sans gluten intégrant l'avoine. Après l'essai de deux ans, 86 % des enfants ont préféré continuer à consommer de l'avoine et leur rémission a été maintenue pendant les sept années de suivi. Cette étude a permis la consommation de quantités plus élevées d'avoine (quantité médiane de 43 g/jour et jusqu'à 81 g/jour) que les autres études menées chez les enfants (quantité médiane de 15 g et jusqu'à 24 g/jour) (voir tableau 1). L'essai a été mené pendant deux ans et les patients ayant observé un régime sans gluten intégrant l'avoine ont fait l'objet d'un suivi clinique pendant les sept années suivantes. Les auteurs ont conclu que l'avoine non contaminée peut être intégrée sans danger à un régime sans gluten pour la majorité des enfants atteints de la maladie coeliaque. Selon eux, l'avoine permet de varier davantage le régime sans gluten et les enfants ont préféré la conserver au menu.

B. Autres publications pertinentes pour l'évaluation de l'innocuité de l'avoine.

1. Picarelli *et coll.,* (2001) ont utilisé un modèle in vitro pour vérifier si l'avoine provoquait la production d'anticorps antiendomysium (antigène épithélial membranaire) dans le liquide surnageant d'échantillons de muqueuse duodénale en culture ayant été prélevés chez 13 patients traités pour la maladie coeliaque. Des cultures d'échantillons de biopsie ont été effectuées avec et sans produit de la digestion peptique trypsique de gliadine et d'avénine (de l'avoine), et dans le milieu seulement. Des cultures des échantillons de 5 des 13 patients ont été effectuées avec la fraction de C de l'avénine peptique trypsique. L'immunofluorescence indirecte a été employée pour détecter l'antigène épithélial membranaire. Ces anticorps ont été détectés dans des échantillons prélevés chez 13 patients à la suite de la provocation par la gliadine, mais non après la culture en milieu seulement, ni avec l'avénine peptique trypsique, ni avec sa fraction C. Les auteurs ont conclu que l'avénine peptique trypsique et sa fraction C n'ont pas déclenché l'activation de l'antigène épithélial membranaire.

2. Hollén *et coll.,* (2003) ont mené une étude afin d'évaluer les anticorps antiprolamine de l'avoine (avénine) chez des enfants ayant reçu un diagnostic de la maladie coeliaque en comparaison avec un groupe de référence. Les anticorps antiavénine ont été mesurés dans le sérum sanguin de 81 enfants. Chez 34 de ces enfants, la maladie coeliaque a été confirmée au moyen d'une biopsie intestinale. Chez tous les enfants, une atrophie villositaire a été constatée lors de la première biopsie, la muqueuse intestinale est redevenue normale après le retrait du gluten et la provocation par le gluten a entraîné une rechute. Le groupe des 47 enfants restants dans le cadre de l'étude principale a été sélectionné comme groupe de référence. Ces enfants éprouvaient des symptômes qui ont conduit à une consultation, mais après l'examen, ceux-ci ont été déclarés non coeliaques. Des échantillons de sérum ont aussi été obtenus de 7 enfants observant un régime sans gluten et à la suite d'une provocation par 30 g d'avoine par jour. Le nombre total d'échantillons s'est élevé à 88. Tous les enfants ont subi des tests pour détecter la présence d'anticorps antiavénine et antigliadine de classes IgA et IgG. L'avénine brute a été obtenue par extraction à l'éthanol et par des solutions salines et celle-ci a été utilisée comme antigène dans le cadre d'un essai par immunosorbant lié à une enzyme en trois étapes. Cette méthode comprend une série de tests visant à écarter les réactions croisées. Les auteurs ont constaté que les enfants atteints de la maladie coeliaque ayant adopté un régime normal contenant du gluten (n = 23) présentaient des taux beaucoup plus élevés d'anticorps antiavénine, et ce, tant de classe IgG qu'IgA, que les enfants du groupe de référence (n = 47) ($P < 0{,}001$). Une corrélation positive a été observée entre les taux d'anticorps antiavénine et les taux d'anticorps antigliadine, et ce, tout particulièrement de classe IgA ($r = 0{,}798$). Des échantillons de sérum provenant d'enfants

coeliaques ayant adopté un régime sans gluten (excluant l'avoine) ont présenté des taux d'anticorps antiavénine beaucoup plus faibles que les taux observés à la présentation. Le test d'absorption n'a pas révélé de réactivité croisée entre les prolamines du blé et celles de l'avoine. Les auteurs ont conclu que le taux d'anticorps dirigés contre les protéines d'avoine était beaucoup plus élevé chez les enfants atteints de la maladie coeliaque que chez les enfants du groupe de référence.

3. Kilmartin, C. *et coll.,* (2003) ont étudié l'immunogénicité de l'avénine en utilisant des cytokines, soit l'interféron gamma (IFN-gamma) et l'interleukine (IL)-2 comme marqueurs de l'activité immunologique. Dans le cadre de cette étude, une mise en culture d'une durée de 4 heures des biopsies duodénales de patients atteints de la maladie coeliaque a été réalisée avec 5 mg/ml de gliadine peptique trypsique (n = 9) ou avec 5 mg/ml d'avénine peptique trypsique (n = 8). Ces biopsies ont été comparées avec les cultures réalisées sur les biopsies du groupe témoin avec le milieu seulement et avec les en cultures de biopsies de patients non coeliaques avec la gliadine (n=8) ou l'avénine (n=8) peptiques trypsiques. l'ARN messager de cytokine a été quantifié par réaction en chaîne à la polymérase TaqMan. La protéine (cytokine) sécrétée a été mesurée dans le surnageant de la culture au moyen d'un essai immunoenzymatique. Les auteurs ont constaté qu'à la suite de la mise en culture avec la gliadine peptique trypsique, une augmentation des ARN messagers IFN-gamma a été observée chez les neuf patients atteints de la maladie coeliaque. L'augmentation de la protéine IFN-gamma a aussi été constatée chez quatre de ces patients et une augmentation plus modeste de l'ARN messager IL-2 a été détectée chez six sujets atteints de la maladie coeliaque, de même qu'une augmentation correspondante de la protéine IL-2 chez deux de ces patients. Au contraire, les mises en cultures réalisées avec l'avénine peptique trypsique sur les biopsies des patients atteints de la maladie coeliaque n'ont pas provoqué de réaction importante à l'IFN-gamma ni à l'IL-2. De la même façon, les biopsies des témoins normaux n'ont ni réagi à la stimulation par la gliadine ni par la stimulation à l'avénine. Les auteurs ont émis l'opinion que les séquences immunogènes de la gliadine sont absentes de l'avénine. Cette supposition appuie les résultats des études in vivo selon lesquelles l'avoine peut être consommée sans danger par les patients atteints de la maladie coeliaque.

4. Peräaho M. *et coll.,* (2004b) ont effectué une évaluation rétrospective à partir 1997 sur l'intégration de l'avoine au régime sans gluten de patients atteints de la maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme en Finlande. La consommation d'avoine et l'effet qu'elle exerce sur les symptômes de la maladie et sur la qualité de vie de 1 000 membres de la Celiac Society sélectionnés de façon aléatoire ont été étudiés. Au total, 710 patients ont répondu au questionnaire : 423 (73 %) personnes atteintes de la maladie coeliaque et 70 (55 %) personnes atteintes de dermatite herpétiforme consommaient de l'avoine régulièrement. Les patients ont affirmé avoir apprécié le goût, la facilité de préparation et le coût modique de l'avoine. Parmi les répondants, 94 % ont estimé que l'avoine leur permettait de diversifier leur régime sans gluten. Cependant, 15 % des patients atteints de la maladie coeliaque et 28 % des patients atteints de la dermatite herpétiforme ont affirmé avoir cessé de consommer de l'avoine. La crainte des effets indésirables et de la contamination constituait la raison la plus courante du refus de consommer de l'avoine.

5. Arentz-Hansen H. *et coll.,* (2004) ont mené une étude in vitro en faisant appel à des lignées de cellules T intestinales. L'étude a été menée auprès de neuf adultes atteints de la maladie coeliaque ayant des antécédents d'exposition à l'avoine. L'avoine était dérivée d'une chaîne de production de contrôle de la qualité et les analyses ont démontré qu'elle était exempte de toute contamination d'autres céréales. La sélection des participants à l'étude n'a pas été réalisée sur une base aléatoire. Cinq des patients avaient également participé à une épreuve de provocation clinique chez 19 adultes atteints de la maladie coeliaque ayant consommé 50 g d'avoine pendant 12 semaines (Lundin *et coll.,* 2003). Quatre des patients ont signalé des symptômes cliniques en adoptant un régime intégrant l'avoine et trois des quatre patients ont subi une inflammation intestinale typique de la maladie coeliaque au moment de l'exposition à l'avoine. Les chercheurs ont établi des lignées de cellules T spécifiques de l'avénine de l'avoine et de cellules T intestinales réactives chez trois patients, de même que chez deux patients qui semblaient tolérer l'avoine. Les lignées cellulaires T réactives à l'avénine ont reconnu les peptides

d'avénine dans le contexte du HLA-DQ2. Les séquences de ces peptides sont riches en résidus de proline et de glutamine ressemblant fortement aux épitopes du gluten de blé. Les auteurs ont conclu que chez certains patients atteints de la maladie coeliaque, des cellules T des muqueuses réactives à l'avénine peuvent entraîner l'inflammation muqueuse. Les auteurs ont souligné que la réaction de la cellule T aux épitopes d'avénine a été observée dans les lignées de cellules T dérivées de biopsies intestinales de patients atteints de la maladie coeliaque et ayant été stimulés par la gliadine (Vader *et coll.,* 2003). Il n'est pas précisé si les patients dont ces cellules T ont été isolées éprouvaient des symptômes cliniques ou une inflammation muqueuse associés à la consommation d'avoine. Les auteurs avancent que seul un suivi clinique prolongé des patients atteints de la maladie coeliaque consommant de l'avoine permettrait d'établir le taux d'intolérance et les complications qui peuvent en découler. Les auteurs indiquent que leurs observations démontrent que même si l'avoine semble bien tolérée par plusieurs patients atteints de la maladie coeliaque, une réaction des cellules T intestinales à l'avoine se manifeste chez certains patients. Ils avancent que jusqu'à ce que la prévalence de l'intolérance à l'avoine soit solidement établie, des suivis cliniques sont recommandés lorsque des patients atteints de la maladie coeliaque consomment de l'avoine.

6. Kilmartin, C. *et coll.,* (2006) ont réalisé des recherches sur le rôle causal des céréales apparentées au blé, soit de l'orge, du seigle et de l'avoine, en étudiant la réaction immunitaire des lignées de cellules T muqueuses réactives à la gliadine des patients atteints de la maladie coeliaque aux fractions de ces quatre céréales. L'avoine utilisée dans le cadre de cette étude était exempte de contamination par le blé. La stimulation cellulaire a été déterminée en mesurant la prolifération (en faisant appel à l'incorporation de la 3H-thymidine) ou la production de cytokine (IL-2, IFN-gamma). L'immunoréactivité aux fractions de protéine des quatre céréales apparentées a été observée pour toutes les lignées de cellules T. Dans certaines lignées cellulaires, la réactivité au blé, à l'orge et au seigle s'est manifestée uniquement lorsque ces fractions de céréale ont été traitées au préalable à la transglutaminase tissulaire. Les auteurs ont conclu que cette étude confirme la réactivité antigénique similaire de la cellule T à ces quatre céréales apparentées, ce qui constitue un motif de leur exclusion des régimes sans gluten. Cependant, ils ont également indiqué que malgré la stimulation des lignées de cellules T par l'avoine, cette céréale n'active pas de lésion muqueuse chez la plupart des patients atteints de la maladie coeliaque. Les auteurs ont indiqué que dans le cadre de cette étude, même lorsque 5 mg/ml d'avénine ont été ajoutés à la culture de la biopsie, rien n'a permis de conclure à une production de cytokine. Une quantité équivalente de gliadine a déclenché une réaction coeliaque de la muqueuse. Parce que l'avénine ne compte que pour 5 % à 15 % des protéines totales de l'avoine (alors que les prolamines constituent de 40 % à 50 % du blé, de l'orge et du seigle), d'autres chercheurs supposent que de grandes quantités d'avoine peuvent tout de même se révéler toxiques pour les patients atteints de la maladie coeliaque. Les auteurs ont contesté cette proposition et ont prouvé que l'avénine purifiée n'est pas immunogénique pour la muqueuse de l'intestin des patients atteints de la maladie coeliaque. Sur la base de leurs résultats, les auteurs ont constaté que ces séquences immunogéniques de gliadine étaient absentes de l'avénine, ce qui appuie encore davantage la conclusion que l'avoine peut être consommée sans danger par les patients atteints de la maladie coeliaque.

7. Des comptes rendus sur l'innocuité de l'avoine chez les patients atteints de la maladie coeliaque ont été utilisés comme documentation de base (Dor *et coll.,* 2002; Kumar and Farthing, 1995; Schmitz, 1997; Thompson, 1997, 2003). Haboubi et al (2006) ont réalisé un réexamen systématique de la documentation portant sur l'intégration de l'avoine aux régimes sans gluten des patients atteints de la maladie coeliaque pour évaluer si l'avoine peut leur être recommandée. Ce rapport a été publié en octobre 2006, mais leur période cadre excluait 2005 et 2006. Ils ont fait appel à des critères de recherche et de sélection pour repérer 17 études principales dont 6 satisfaisaient à leurs critères d'inclusion. Cependant, la pureté de l'avoine ne faisait pas partie de leurs critères de sélection. Ils ont découvert que deux des six études présentaient d'importantes différences ($p<0,001$; $p = 0,039$) sur le plan du dénombrement des lymphocytes intraépithéliaux entre le groupe exposé à l'avoine et le groupe témoin. Cependant, la pureté de l'avoine n'a pas été vérifiée dans l'une des publications sélectionnées (Peräaho et al, 2004 a).

8. Reunala *et coll.,* (1998) ont fait état d'une différence sur le plan de l'expression des récepteurs cellulaires cdT ($p<0.001$) en comparant le groupe exposé à l'avoine et le groupe témoin. Cependant, ce biomarqueur était élevé au départ et s'est amélioré après la provocation par l'avoine, et aucune différence n'a été observée entre le groupe exposé à l'avoine et le groupe témoin sur le plan d'autres biomarqueurs. Kemppainen *et coll.,* (2007) n'ont découvert aucune indication d'une activation immune locale après la provocation par l'avoine en faisant appel à des biomarqueurs immunohistochimiques semblables. Aucune des six études sélectionnées par Haboubi *et coll.,* (2006) n'a révélé de différence importante sur le plan de la sérologie entre le groupe exposé à l'avoine et le groupe témoin. Haboubi *et coll.,* (2006) ont exclu toutes les études dans le cadre desquelles les mêmes patients ont fait office de témoins. Toutefois, la grande variabilité de la sensibilité au gluten des patients atteints de la maladie coeliaque est généralement reconnue. Néanmoins, les études faisant appel aux mêmes sujets comme groupe témoin ont fourni de précieuses données. Selon leur réexamen, Haboubi *et coll.,* (2006) ont conclu que l'avoine peut être tolérée sur le plan des symptômes chez la plupart des patients atteints de la maladie coeliaque. Ils ont formulé une recommandation à l'effet que les patients atteints de la maladie coeliaque qui souhaitent adopter un régime contenant de l'avoine devraient obtenir un suivi médical régulier, y compris une biopsie de l'intestin grêle dans une clinique spécialisée comme élément de l'évaluation de suivi, et ce, la vie durant. Il est clair que la consommation d'avoine à long terme par les patients atteints de la maladie coeliaque nécessite une évaluation plus approfondie et que la prise en charge clinique de ces personnes requiert la poursuite du réexamen alors que de nouvelles données deviendront disponibles.

Références

Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G, Roepstorff P, Lundin KE, Sollid LM. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. PLoS Med. 2004 Oct; 1(1):e1. Epub 2004 Oct 19.

Case, S. Ed. "Gluten-free Diet. A Comprehensive Resource Guide". 2006, Centax Books, Regina, Saskatchewan, Canada, pp61-72. www.glutenfreediet.ca.

Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, Volta U, Accomando S, Picarelli A, De Vitis I, Pianelli G, Gesuita R, Carle F, Mandolesi A, Bearzi I, Fasano A. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. Am J Clin Nutr. 2007; 85(1):160-6.

Ciclitira PJ, Ellis HJ. Determination of the gluten content of foods. Panminerva Med. 1991; 33(2):75-82.

Ciclitira PJ, Moodie SJ. Transition of care between pediatric and adult gastroenterology. Coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17(2):181-95. Review

Ciclitira PJ, Ellis HJ, Lundin KE. Gluten-free diet--what is toxic? Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005; 19(3):359-71. Review.

Collin P, Thorell L, Kaukinen K, Maki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? Aliment Pharmacol Ther. 2004 ; 19(12):1277-83.

Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. J Clin Pathol. 2006;59 (10):1008-16.

Dor R, Shanahan DJ. Julkunen, R and Uusitupa, M. Oats and coeliac disease. Gut. 2002; 51(5):757-8.

Ellis HJ, Ciclitira PJ. In vivo gluten challenge in celiac disease. Can J Gastroenterol. 2001; 15(4):243-7. Review.

Fasano, A, Berti I, Gerarduzzi T, *et coll.,* Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. Arch Intern Med. (2003) 163:286-292.

Food And Drug Administration, USA. Threshold Working Group On "Approaches To Establish Thresholds For Major Food Allergens And For Gluten, March 2006, Http://Www.Cfsan.Fda.Gov/~Dms/Alrgn.Html

Food and Drug Administration, USA. Department of Health & Human Services, Food Labeling, Gluten-free labeling of foods. Federal Register Vol 72, No 14, January 23, 2007

Green PH, Jabri B. Celiac disease. Annu Rev Med. 2006; 57:207-21. Review.

Haboubi NY, Taylor S, Jones S. Coeliac disease and oats: a systematic review. Postgrad Med J. 2006; 82(972):672-8. Review.

Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN, Thomas HJ, Walker MM, Lortan JE, Lister A, Fry L. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. N Engl J Med. 1997 Dec 25; 337(26):1884-7.

Helms S. Celiac disease and gluten-associated diseases. Altern Med Rev. 2005; 10(3):172-92. Review.

Hernando A, Mujico JR, Juanas D, Mendez E. Confirmation of the cereal type in oat products highly contaminated with gluten. J Am Diet Assoc. 2006; 106 (5): 665-666

Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Maki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A,

Troncone R, Ward R. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(5):559-75.

Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, Barnhurst R, Osberg I, Bao F, Eisenbarth G. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. J Pediatr. 2000; 137(3):361-6.

Högberg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, Ascher H, Browaldh L, Hammersjö JA, Lindberg E, Myrdal U, Stenhammar L. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomized double blind study. Gut. 2004; 53(5):649-54.

Hollén E, Högberg L, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K, Magnusson KE. Antibodies to oat prolamins (avenins) in children with coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 2003; 38(7):742-6.

Hollén E, Holmgren Peterson K, Sundqvist T, Grodzinsky E, Högberg L, Laurin P, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K, Magnusson KE. Coeliac children on a gluten-free diet with or without oats display equal anti-avenin antibody titres. Scand J Gastroenterol. 2006a; 41(1):42-7.

Hollén E, Forslund T, Hogberg L, Laurin P, Stenhammar L, Falth-Magnusson K,

Magnusson KE, Sundqvist T. Urinary nitric oxide during one year of gluten-free diet with or without oats in children with coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 2006; 41(11):1272-8.

Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T, Kaukinen K. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long term clinical follow-up study. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(10):1463-72.

Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kemppainen TA, Kosma VM, Järvinen RM, Uusitupa MI, Julkunen RJ. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. N Engl J Med. 1995; 333(16):1033-7.

Janatuinen EK, Kemppainen TA, Pikkarainen PH, Holm KH, Kosma VM, Uusitupa MI, Mäki M, Julkunen RJ. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. Gut. 2000; 46(3):327-31.

Janatuinen EK, Kemppainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Mäki M, Heikkinen M,Uusitupa MI. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease.Gut. 2002; 50(3):332-5.

Kemppainen T, Janatuinen E, Holm K, Kosma VM, Heikkinen M, Maki M, Laurila K, Uusitupa M, Julkunen R. No observed local immunological response at cell level after five years of oats in adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 2007 Jan;42(1):54-9.

Kilmartin C, Lynch S, Abuzakouk M, Wieser H, Feighery C. Avenin fails to induce a Th1 response in coeliac tissue following in vitro culture. Gut. 2003 Jan; 52(1):47-52.

Kilmartin C, Wieser H, Abuzakouk M, Kelly J, Jackson J, Feighery C. Intestinal T cell responses to cereal proteins in celiac disease. Dig Dis Sci. 2006; 51(1):202-9.

Koning F. Celiac disease: caught between a rock and a hard place. Gastroenterology. 2005 Oct; 129(4):1294-301. Review.

Kumar PJ, Farthing MG. Oats and celiac disease. N Engl J Med. 1995; 333(16):1075-6.

Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. Gastroenterology. 2005 Apr; 128(4 Suppl 1):S121-7. Review.

Lee SK, Green PH. Celiac sprue (the great modern-day imposter). Curr Opin Rheumatol. 2006 Jan; 18(1):101-7. Review.

Lowichik A, Book L. Pediatric celiac disease: clinicopathologic and genetic aspects. Pediatr Dev Pathol. 2003; 6(6):470-83. Review.

Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG, Loberg EM, Gjøen A, Bratlie J, Skar V, Mendez E, Lovik A, Kett K. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. Gut. 2003; 52(11):1649-52.

McLachlan A, Cullis PG, Cornell HJ. The use of extended amino acid motifs for focusing on toxic peptides in coeliac disease. J Biochem Mol Biol Biophys. 2002; 6(5):319-24.

McGough N, Cummings JH. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. Proc Nutr Soc. 2005 Nov; 64(4):434-50. Review.

National Institutes of Health; Consensus Development Conference Statement: Celiac Disease. (2004); http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/fr050719.html

Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, Collin P. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. Scand J Gastroenterol. 2004a; 39(1):27-31.

Peräaho M, Collin P, Kaukinen K, Kekkonen L, Miettinen S, Mäki M. Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis. J Am Diet Assoc. 2004b; 104(7):1148-50.

Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, Gabrielli F, Di Cello T, Anania MC, Mastracchio A, Silano M, De Vincenzi M. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. Am J Clin Nutr. 2001; 74(1):137-40.

Reddick BK, Crowell K, Fu B. Clinical inquiries: What blood tests help diagnose celiac disease?. J Fam Pract. 2006;55(12):1088, 1090, 1093.

Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, Molloy M,Warren RE, Burrows V, Butzner JD. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. Pediatrics. 2005; 116(6):e754-9.

Rashid M, Butzner JD, Burrows V, Zarkadas M, Case S , Molloy M , Warren RE, Pulido O, Switzer C, Consumption of oats by individuals with celiac disease: A position statement by the Canadian Celiac Association. Can J Gastroenterol. 2007 (accepted)

Reunala T, Collin P, Holm K, Pikkarainen P, Miettinen A, Vuolteenaho N, Maki M. Tolerance to oats in dermatitis herpetiformis. Gut. 1998 Oct; 43(4):490-3.

Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. BMJ. 1997; 314(7075):159-60.

Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science. 2002; 297(5590):2275-9.

Srinivasan U, Leonard N, Jones E, Kasarda DD, Weir DG, O'Farrelly C, Feighery C. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. BMJ. 1996; 313(7068):1300-1.

Srinivasan U, Jones E, Weir DG, Feighery C. Lactase enzyme, detected immunohistochemically, is lost in active celiac disease, but unaffected by oats challenge. Am J Gastroenterol. 1999; 94(10):2936-41.

Srinivasan U, Jones E, Carolan J, Feighery C. Immunohistochemical analysis of coeliac mucosa following ingestion of oats. Clin Exp Immunol. 2006 144(2):197-203.

Størsrud S, Olsson M, Arvidsson Lenner R, Nilsson LA, Nilsson O, Kilander A. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. Eur J Clin Nutr. 2003a; 57(1):163-9.

Størsrud S, Hulthen LR, Lenner RA. Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. Br J Nutr. 2003b; 90(1):101-7.

Thompson T. Do oats belong in a gluten-free diet? J Am Diet Assoc. 1997; 97(12):1413-6. Review.

Thompson T. Oats and the gluten-free diet. J Am Diet Assoc. 2003; 103(3):376-9. Review.

Thompson T. Gluten contamination of commercial oat products in the United States. N Engl J Med. 2004; 351(19):2021-2.

Thompson T. Contaminated oats and other gluten-free foods in the United States. J Am Diet Assoc. 2005; 105(3):348-9.

Vader LW, de Ru A, van der Wal Y, Kooy YM, Benckhuijsen W, Mearin ML, Drijfhout JW, van Veelen P, Koning F. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. J Exp Med. 2002 Mar 4; 195(5):643-9.

Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YM, de Haan W, Drijfhout JW, VanVeelen PA, Koning F. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. Gastroenterology. 2003; 125(4):1105-13.

Valdes I, Garcia E, Llorente M, Mendez E. Innovative approach to low-level gluten determination in foods using a novel sandwich enzyme-linked immunosorbent assay protocol. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15(5):465-74. Erratum in: Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15(7):839.

Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren RE, Burrows V. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. J Hum Nutr Diet. 2006; 19(1):41-9.