



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Article original

Sécurité du maïs pour les patients souffrant de maladie cœliaque ?

Is maize a safe food for patients with celiac disease?

A. Barre, A. Delplanque, M. Simplicien, H. Benoist, P. Rougé*

UMR 152 Pharma-Dev, université Paul-Sabatier, IRD, faculté de pharmacie, 35, chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 8 mai 2017 ; accepté le 6 juin 2017

Résumé

Considéré comme un substitut fiable des céréales à gluten, le maïs fait encore l'objet de réserves concernant sa consommation par les patients souffrant d'intolérance sévère au gluten ou de maladie cœliaque. Les protéines de réserve des grains de maïs correspondent à des zéïnes, différentes des protéines du gluten de blé, gliadines et gluténines. Malgré tout, les alignements de séquence de certaines zéïnes montrent des homologies importantes avec les protéines du gluten de blé. Une recherche bio-informatique systématique des protéines de réserve du maïs disponibles, n'a cependant pas permis d'identifier dans ces protéines, des peptides immunotoxiques capables de provoquer l'érosion de la muqueuse intestinale. Ces peptides sont incapables de s'ancrer correctement dans la corbeille des groupes HLA-DQ2 et HLA-DQ8, comme le montrent les expériences d'ancrage moléculaire *in silico*. Ces peptides ne présentent donc aucun danger pour les patients souffrant d'intolérance sévère au gluten ou de maladie cœliaque. Le maïs est bien une céréale sans gluten qui peut être consommée sans danger par les patients souffrant de maladie cœliaque.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Maïs ; Maladie cœliaque ; Intolérance au gluten ; HLA-DQ2 ; HLA-DQ8 ; Peptides immunotoxiques ; Épitopes

Abstract

Maize has long been recognized as a safe substitute for gluten-containing cereals for patients with severe gluten intolerance or celiac disease. Maize storage proteins consist primarily of zeins, which substantially differ from wheat gluten proteins, gliadins and glutenins. Yet sequence alignments reveal consistent identities and homologies between certain zeins and wheat gluten proteins. Systematic bioinformatic searching for potential immunotoxic epitopes in all available amino acid sequences from maize storage proteins failed to identify any immunotoxic epitopes likely to provoke the intestinal mucosa erosion currently seen in celiac disease patients. The absence of immunotoxic epitopes in maize storage proteins was further confirmed by an *in silico* molecular docking approach, using HLA-DQ2 and HLA-DQ8 as templates. None of the suspected maize immunotoxic epitopes could be fully accommodated in the HCM-II basket of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 during docking experiments. The results of the *in silico* approach confirm the absence of immunotoxic epitopes in maize storage proteins and help reinforce its status as a safe food for celiac disease patients. Maize thus deserves to be recognized as a gluten-free cereal with no harmful impact on celiac disease patients.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Maize; Coeliac disease; Gluten intolerance; HLA-DQ2; HLA-DQ8; Immunotoxic peptides; Epitopes

1. Introduction

L'intolérance au gluten recouvre trois grandes catégories de maladies associées à la consommation de protéines particulières,

les prolamines, présentes dans les céréales à gluten : la maladie cœliaque, l'allergie au blé et la sensibilité au gluten non-maladie cœliaque [1,2]. La maladie cœliaque est une maladie auto-immune grave qui touche 1 % environ de la population des pays occidentaux. Le mécanisme moléculaire de la maladie cœliaque est assez bien connu (Fig. 1). Il correspond globalement à la présentation par les cellules dendritiques ou les macrophages

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.rouge@free.fr (P. Rougé).

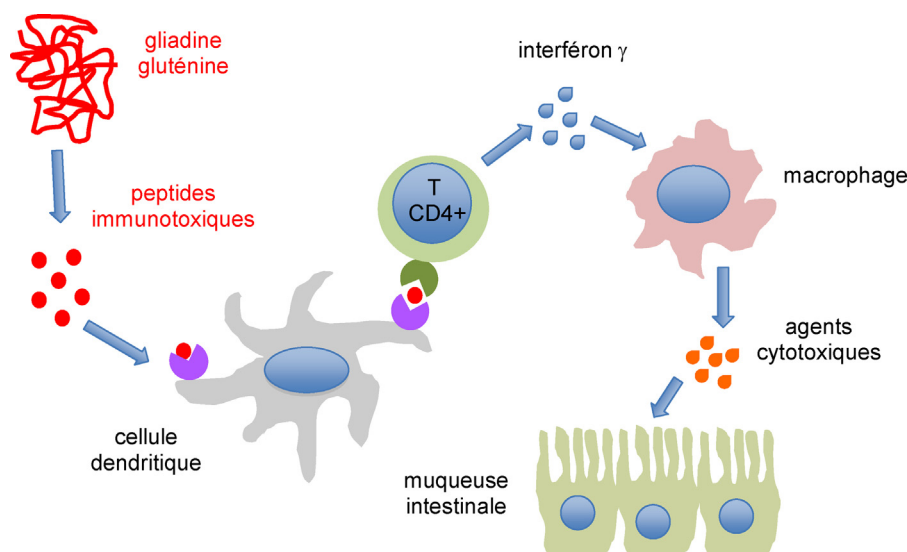


Fig. 1. Mécanisme moléculaire simplifié de la maladie cœliaque.

des peptides immunotoxiques liés à la corbeille du CMH-II de deux groupes HLA principaux, HLA DQ2 (exprimé par 95 % des patients) et HLA DQ8 (exprimés par 10 % des patients), aux lymphocytes T CD4+. En fait, il existe une quarantaine d'autres groupes HLA mineurs impliqués dans la maladie cœliaque, ce qui explique l'absence de maladie chez des sujets possédant les génotypes DQ2 et DQ8 dans leur répertoire HLA. L'ancrage des peptides immunotoxiques dans la corbeille du CMH-II des groupes HLA DQ2 et HLA DQ8, correspond à l'établissement d'un réseau de liaisons hydrogènes, d'interactions hydrophiles et d'interactions hydrophobes entre les acides aminés des peptides et ceux constituant les sous-sites de la corbeille du CMH-II (Fig. 2A, B). Cet ancrage ne peut être réalisé que par quelques peptides provenant de l'hydrolyse des prolamines, protéines de réserve de l'endosperme des grains de céréales à gluten [3–13], (Tableau 1). Ces peptides ont la particularité d'être extrêmement résistants à la protéolyse et de posséder des résidus de proline (P ou Pro) et de glutamine (Q ou Gln) à des positions bien particulières de leur séquence (Fig. 2C). Certains de ces résidus de glutamine sont d'ailleurs transformés en acide glutamique par une transglutaminase tissulaire, ce qui crée des charges électro négatives supplémentaires qui augmentent l'affinité des peptides immunotoxiques pour la corbeille du CMH-II (Fig. 2D). Parmi les vingt six peptides immunotoxiques identifiés, 22 sont reconnus par le groupe HLA DQ2 et 4 seulement par le groupe HLA DQ8 (Tableau 1). En fait, cette distinction est assez souple car des peptides spécifiques du groupe HLA DQ2 peuvent être reconnus par le groupe HLA DQ8, et vice versa. Cet ancrage des peptides immunotoxiques dans la corbeille du CMH-II des cellules dendritiques va pouvoir déclencher l'activation des lymphocytes T CD4+, dont la sécrétion d'interféron γ , d'IL-4 et de TNF α entraînera des lésions inflammatoires (hypersensibilité retardée) de la muqueuse intestinale des malades et une atrophie villositaire. Cette inflammation chronique de la muqueuse intestinale aboutit, dans les formes sévères, à une érosion importante de la muqueuse intestinale conduisant à un état de malnutrition

Tableau 1

Peptides immunotoxiques du gluten reconnus par les groupes HLA-DQ2 et HLA-DQ8.

Nomenclature	Séquence	Référence bibliographique
<i>Blé</i>		
DQ2.5-glia- α 1a	PFPQPQLPY	[3]
DQ2.5-glia- α 1b	PYPQPQLPY	[4]
DQ2.5-glia- α 2	PQPQLPYPQ	[3]
DQ2.5-glia- α 3	FRPQQPYPQ	[5]
DQ2.5-glia- γ 1	PQSFPEQQ	[6]
DQ2.5-glia- γ 2	IQPQQPAQL	[5,7]
DQ2.5-glia- γ 3	QQPQQPYPQ	[4]
DQ2.5-glia- γ 4a	SQPEQQFPQ	[4]
DQ2.5-glia- γ 4b	PQPEQQFPQ	[7]
DQ2.5-glia- γ 4c	QQPQQFPQ	[4]
DQ2.5-glia- γ 4d	PQPQQPFCQ	–
DQ2.5-glia- γ 5	QQPQQPQQ	[4]
DQ2.5-glia- ω 1	PFPQQQPF	[8]
DQ2.5-glia- ω 2	PQPQQPFW	[8]
DQ2.2-glut-L1	PFSEQQPV	[5]
DQ2.5-glut-L2	FSQQQQSPF	[5,9]
<i>Orge</i>		
DQ2.5-hor-1	PFPQQQPF	[8,10]
DQ2.5-hor-2	PQPQQPFPQ	[10]
<i>Seigle</i>		
DQ2.5-sec-1	PFPQQQPF	[8,10]
DQ2.5-sec-2	PQPQQPFPQ	[10]
<i>Avoine</i>		
DQ2.5-ave-1	PYPEQEPPF	[10,11]
DQ2.5-ave-1b	PYPEQQQPF	[10,11]
<i>Blé</i>		
DQ8-glia- α 1	QGSFQPSQQ	[12]
DQ8-glia- γ 1a	QQPQQPFPQ	[13]
DQ8-glia- γ 1b	QQPQQPYPQ	[13]
DQ8-glut-H1	QGGYPTSPQ	[14]

associé à un défaut d'absorption intestinale des nutriments (Fig. 3).

L'éviction du gluten du régime alimentaire des malades est actuellement le seul traitement efficace de la maladie cœliaque. Le blé *Triticum aestivum* (et l'épeautre *Triticum spelta*), l'orge

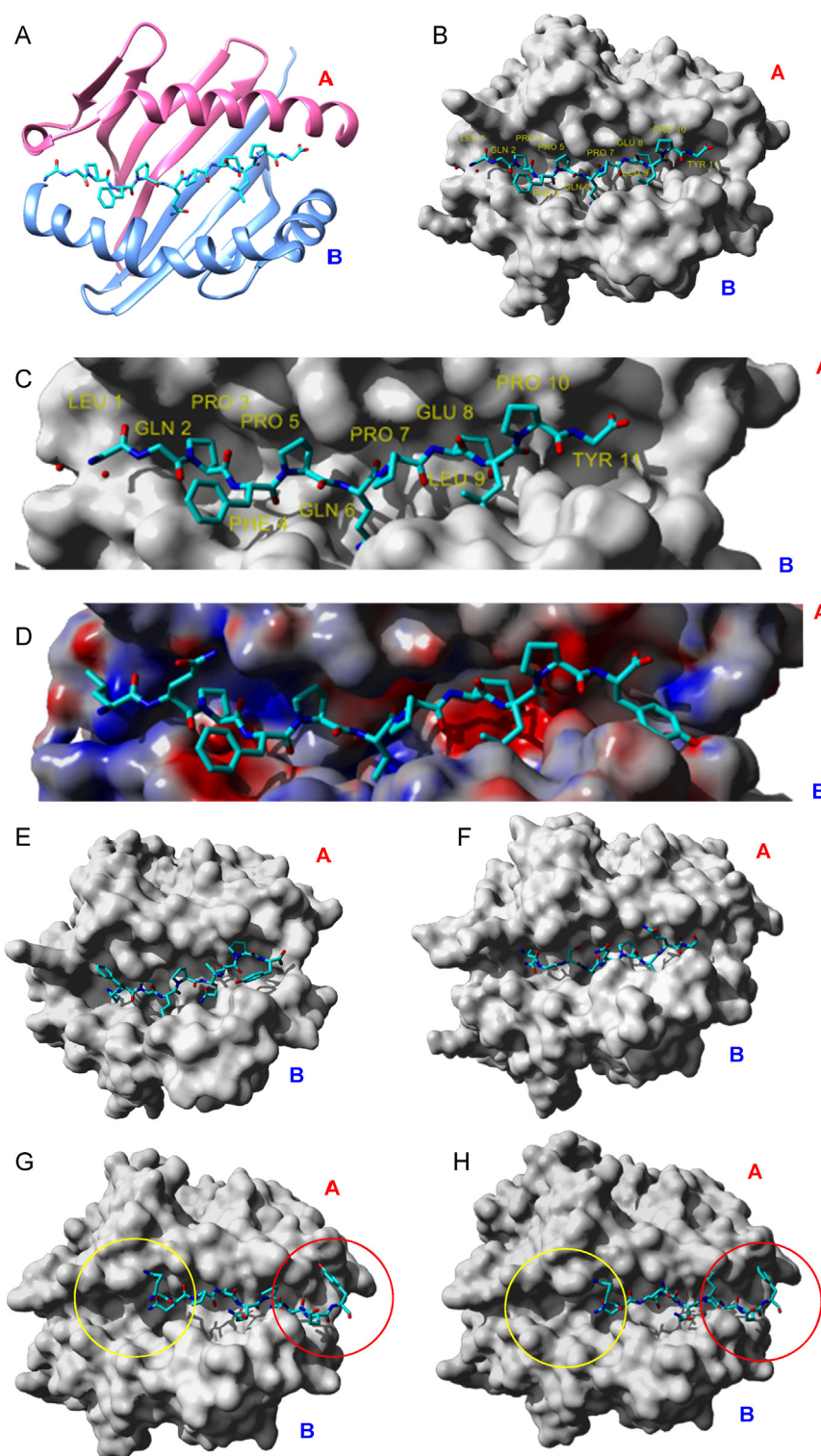


Fig. 2. A. Modèle en ruban de la corbeille du CMH-II d'un groupe HLA-DQ2 (code PDB 1S9V) complexé à un peptide immunotoxique de gliadine α de blé. B. Représentation de la surface moléculaire du même groupe HLA-DQ2 complexé à un peptide immunotoxique de gliadine α de blé. C. Agrandissement de la corbeille du CMH-II montrant le peptide immunotoxique fixé à la corbeille. D. Agrandissement de la corbeille du CMH-II dont les potentiels électrostatiques de surface ont été représentés (rouge : acide, bleu basique, gris : neutre), complexé au peptide immunotoxique. E. Ancrage moléculaire du peptide immunotoxique PFPQPQLPY de gliadine α 1 de blé dans la corbeille du CMH-II d'un groupe HLA-DQ2 (code PDB 1S9V). F. Ancrage moléculaire du peptide immunotoxique QGSFQPSQQ de gliadine α 1 de blé dans la corbeille du CMH-II d'un groupe HLA-DQ8 (code PDB 4GG6). G. Ancrage moléculaire du peptide QQQQQHQQ de γ -zéine de maïs dans la corbeille du CMH-II d'un groupe HLA-DQ2 (code PDB 1S9V). H. Ancrage moléculaire du peptide QQQQLQQF d' α -zéine de maïs dans la corbeille du CMH-II d'un groupe HLA-DQ8 (code PDB 4GG6). Les régions encerclées de rouge et de jaune, correspondent aux sous-sites de la corbeille du CMH-II où l'ancrage des peptides est inexistant ou déficient. A et B correspondent respectivement aux chaînes peptidiques formant la corbeille des groupes HLA.

Classification des protéines des céréales

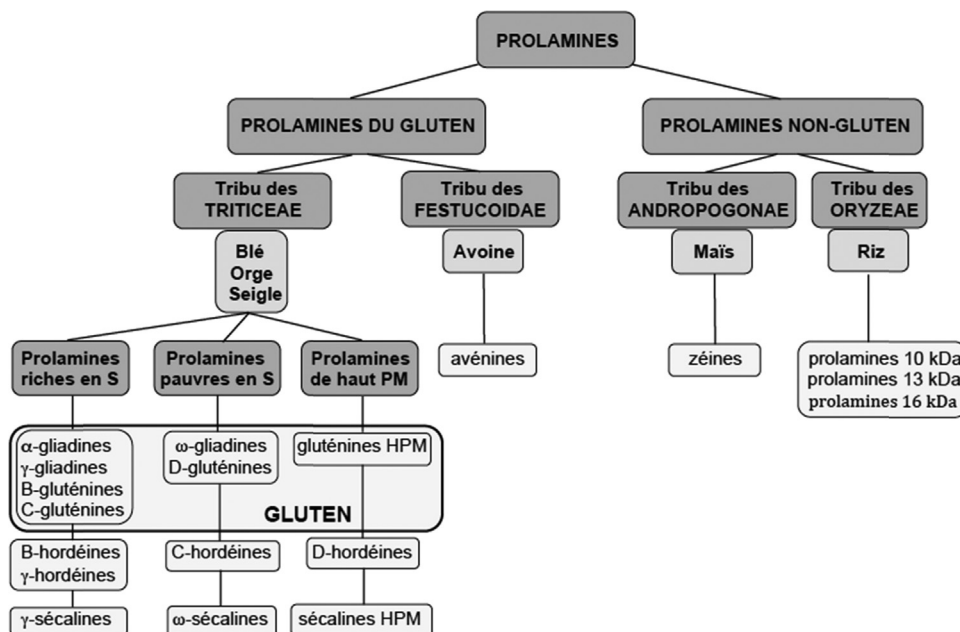


Fig. 3. Classification simplifiée des prolamines des céréales. Les gliadines et gluténines du blé, de l'avoine, de l'orge et du seigle constituant le gluten sont encadrées.

Hordeum vulgare, le seigle *Secale cereale*, et l'avoine *Avena sativa*, sont les céréales à gluten qu'il faut absolument supprimer d'un régime sans gluten strict. Les protéines responsables sont des prolamines, classées en gliadines et gluténines (blé), hordéines (orge), sécalines (seigle) et avénines (avoine) [1], (Fig. 4). Les autres céréales dites sans gluten, comme le maïs ou le riz, peuvent être consommées par les malades au même titre que le sésame, le sarrasin et bien d'autres substituts des céréales à gluten. Parmi ces substituts, le maïs est souvent privilégié en raison de ses qualités nutritives (teneurs élevées en protéines et en minéraux) supérieures à celles des autres denrées dont la consommation exclusive peut conduire à des carences parfois importantes. Toutefois, l'innocuité du maïs pour les malades souffrant de maladie cœliaque est parfois remise en question, en raison notamment de l'existence dans l'endosperme du maïs de zéines, protéines de réserve du grain de maïs, dont les séquences sont apparentées aux gliadines ou aux gluténines du blé [14–18]. L'existence d'homologies de séquence entre les zéines du maïs et les prolamines du blé, n'est cependant pas un critère suffisant pour supprimer le maïs du régime alimentaire des malades cœliaques. Il est nécessaire de s'assurer que la protéolyse digestive des zéines et, d'une manière plus générale, des protéines recensées dans le grain de maïs, est capable de libérer des peptides immunotoxiques susceptibles de se lier spécifiquement à la corbeille du CMH-II des groupes HLA DQ2 et HLA DQ8. Nous avons essayé de répondre à cette question par une approche in silico recherchant l'existence de peptides immunotoxiques dans les séquences actuellement disponibles des protéines de réserve du maïs et la possibilité pour les peptides riches en proline et en glutamine/acide glutamique identifiés dans ces protéines, de se lier spécifiquement aux groupes HLA DQ2 et HLA DQ8 dans des simulations d'ancrage (*docking*) moléculaire.

2. Matériels et méthodes

Les séquences de zéines proviennent de la banque non redondante NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Les alignements de séquences ont été effectués avec CLUSTAL-X [19]. Les profils hydropathiques de Kyte et Doolittle [20] utilisant une fenêtre de 11 acides aminés, ont été calculés et représentés à l'aide du logiciel MacVector. Les régions des séquences affectées de valeurs positives, sont prédites comme étant exposées à la surface des protéines correspondantes. Les régions affectées de valeurs négatives sont, au contraire, prédites comme étant moins exposées ou enfouies au sein des protéines.

Les peptides immunotoxiques ont été prédits à partir des séquences de zéines sur le serveur AllergenOnline version 2016 du *Food Allergy Research and Resource Program* (FARRP) de l'université Lincoln (Nebraska, États-Unis) (<http://www.allergenonline.org/databasefasta.shtml>) [21].

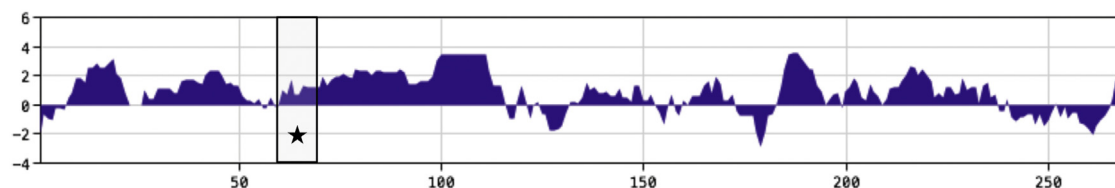
La recherche des identités globales de séquence (> 35 % d'identité sur une fenêtre glissante de 80 acides aminés), entre les zéines du maïs et les protéines de la banque FARRP, a été effectuée sur le serveur AllergenOnline. Cette limite de 35 % d'identités sur 80 acides aminés, est celle qui correspond au minimum d'identités observé entre deux protéines d'allergénicité voisine [22].

Les coordonnées cristallographiques des complexes HLA-DQ2/peptide DQ2 (code PDB 1S9 V) [23] et HLA-DQ8/peptide DQ8 (code PDB 4GG6) [24], proviennent de la *Protein Data Bank* (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Ils ont servi de modèles pour l'ancrage moléculaire des peptides prédits sur le site AllergenOnline.

L'ancrage moléculaire des peptides sur HLA-DQ2 et HLA-DQ8 a été réalisé sur le *Protein-protein web server* GRAMM-X

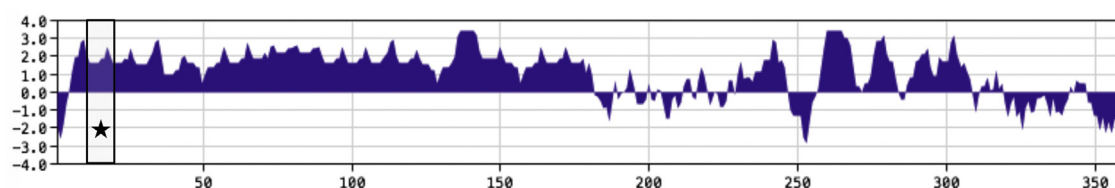
Gliadine α (accès. CAB76963.1)

MVRVPVPLQNPSSQQQPPQEQVPLVQQQFLGQQQPPFPQPPYPQPPFSSQLPYLQLQ**PFPPQQLPY**SQPQPPRPQQPYPO
PQPQYSQPQPISQQQQQQQQQQQQQQQQQILQQILQQQLIPCMDVVLLQHNIAHGRSQVLQQSTYQLQLCCQHLWQIPE
QSQCQAIHNHVHAIILHQKQQQPPSSQVSFQQPLQQYPLGQGSFRPSQQNPQAQGSVQPQQLPQFEEIRNLALQTLPMACN
VYIPPYCTIAPFGIFGTNYR



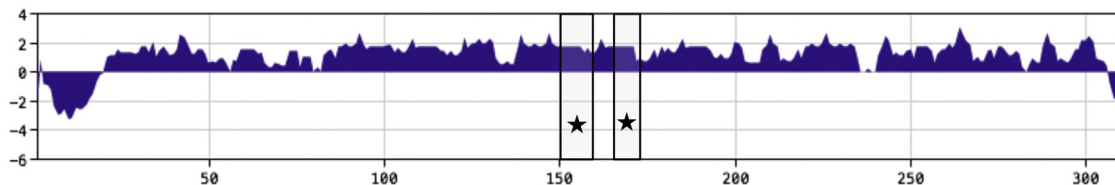
Gluténine (accès. ACZ51336.1)

AVAQISQQQQPPFSQQQQPP**FSQQQQSPFS**QQQQPPFLQQQPPFSQQPPISQQQQPPFSQQQQPPFSQQQQPPYSQQQQP
PYSQQQQPPFSQQQQPPFSQQQQPPFSQQQQPPFTQQQQPSFSQQPPISQQQQQQQQQQPPFTQQQQPPFSQQPPISQQQQP
PFSQQQQPPFSQQQQIPVIHPSVLQQLNPKVFLQQQCIPVAMQRCLARSQMLQSSICHVMQQCCQQLRQIPEQSRHESIRA
IIYSIILQQQQQQQQQQQQQSIIQYQQQQPQLGQCVSQPQQQLQQQLGQQPQQQQLAHGTFLQPHQIAQLEVMTSIALRTL
PTMCSNVNPLYETTTSVPLGVGIGVGVY



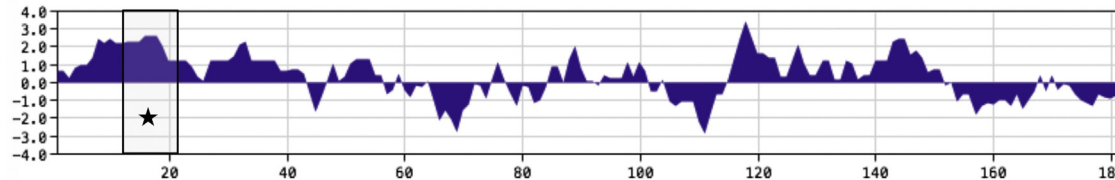
Hordéine (accès. AAB28161.1)

MKTFLTFVLLAMVMSIVTTARQLNPSSQELQSPQQSYLQQPYPNPYLPQQFPVQQPFHTPQQYFYPYLPPEELSPQYQIPTPL
QPQQFPQQPQLPRPQQFPFPWQPQQFPQPQPIPYQPQQPFNQPPQIIISQPPQQFPQQPQQ**PFPPQPPFPWQPQQPF**
PQPPQPFLPQQFPFPWQPQQFPQPQPIAHQPPFSFSQQPQQFPFLQPQQFPFPQQPQQFPQQPQQIIFQQPQQSYPVQ
PQPPFPQPVPQRRPQQASPLPQQFPFPQSGEQIIPQQPQQFPFLQPHQPYTQQTIWSMV



Avénine (accès. Q09114.1)

TTTVQYNPSEQYQ**PYPEQQEPF**VQQQPFVQQQQPPFVQQQQMFLQPLLQQQLNPKQFLVQQCSPVAVVPFLRSQILRQAICQ
VARQQCCRQLAQIPEQLRCPAHSVVQAIILQQQQQQQFFQPQLQQQVFQPLQQQVFNQPQQQAQFEGMRAFAALQALPAMCDV
YVPPQCPVATAPLGGF



Sécaline (accès. CAA42837)

RQLNPSEQELQSPQQPVPKEQSYPPQPPSHQFPFTPQQYSPYQPQQFPFPQQPAPIQPQQFPFPQQPFPQQPQQQLPLQP
QQFPFPQQPIPPQQPQSFPPQQPQRPQQFPQQPQQIIPQQTQQPFPPLQQPFPFPQQPQRSFAQQPKQIISQQPFPPLQQPFP
SQPQQPFPQQPGQIIPQQPQQPSPLQPQQPFSQQPQRPPQQPFPQQPQQIIPQQPQQPFPPLQQPQQPVPQQPQRFPFGQPEQIIS
QRPPQFPPLQPQQPFSQPQQPLPQQPGQIIPQQPQQPFPPLQPQQPFPQQSEQIIPQQPQQPFPPLQPQQPSPQQPQL**PFPPQPPQ**
PFVVVV

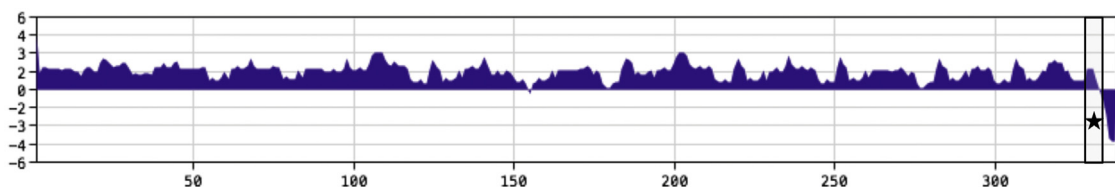


Fig. 4. Séquences et profils hydropathiques des gliadines et des gluténines des céréales à gluten. Les peptides immunotoxiques identifiés dans ces séquences sont représentés en lettres blanches sur fond noir. L'emplacement de ces peptides dans les régions exposées des profils hydropathiques est indiqué par un cadre marqué d'une étoile.

v.1.2.0 [25,26]. Les potentiels électrostatiques de surface ont été calculés et représentés (régions électro négatives/acides colorées en rouge, régions électro positives/basiques colorées en bleu, régions neutres colorées en gris) avec le logiciel YASARA Structure v.16.4.6 [27]. Les modèles moléculaires et l'ancrage des peptides ont été représentés avec le logiciel Chimera [28].

3. Résultats

Les peptides immunotoxiques provenant de l'hydrolyse digestive des gliadines et des gluténines des céréales à gluten sont peu nombreux, un seul peptide par protéine en général, et occupent toujours une position exposée à la surface des protéines (Fig. 4), ce qui facilite leur libération lors de la protéolyse digestive des protéines du gluten. La recherche de ces peptides immunotoxiques dans les 580 séquences de zéines identifiées dans la banque NCBI, à l'aide de l'option *Celiac Disease* du serveur AllergenOnline, n'a fourni aucun résultat positif. Néanmoins, l'inspection de certaines séquences de zéines révèle l'existence de peptides riches en proline (P) et en glutamine (Q), susceptibles de posséder des propriétés immunotoxiques. C'est le cas, par exemple, des peptides QQQQQHQH et QQPQQPQQY d'une γ -zéine 50 kDa (accession C0P381.1) et du peptide QQQQQLQQF de l' α -zéine 22 kDa (accession NP.001105057.1). Pour autant, aucun de ces peptides ne se fixe correctement à la corbeille du CMH-II des groupes HLA DQ2 (Fig. 2G, H) et HLA DQ8. Comparée à la fixation des peptides immunotoxiques issus de la protéolyse digestive des gliadines (Fig. 2E) ou des gluténines (Fig. 2F), cette fixation à la corbeille du CMH-II reste trop incomplète et trop fragile pour pouvoir déclencher l'activation des lymphocytes T CD4+. De même, le fragment de séquence d' α -zéine homologue de l' α -gliadine de blé identifié par Ortiz-Sánchez et al. [18], ne peut se fixer correctement à la corbeille du CMH-II des groupes HLA DQ2 et HLA DQ8 (résultats non montrés).

4. Discussion

La protéolyse digestive (pepsique, trypsique) des prolamines des céréales à gluten, gliadines et gluténines du blé et de l'épeautre, hordéines de l'orge, sècalines du seigle et avénines de l'avoine, génère des peptides immunotoxiques responsables des altérations de la muqueuse intestinale des malades cœliaques. Ces céréales doivent être exclues du régime alimentaire des malades et remplacées par des substituts constitués de céréales sans gluten (maïs, riz) ou d'autres denrées, sésame, sarrasin, quinoa, etc.

Bien que le maïs soit considéré comme un substitut fiable des céréales à gluten, l'homologie de séquence que certaines zéines partagent avec les α -gliadines du blé est de nature à remettre en cause l'innocuité du maïs pour les malades cœliaques. De la même façon, la dichotomie établie entre le blé, céréale à gluten, et le maïs, céréale sans gluten, est remise en cause par les résultats parfois positifs que fournit la recherche du gluten dans le maïs, en fonction des méthodes de détection et de dosage utilisés. Lorsque les méthodes de dosage du gluten mettent en œuvre des techniques ELISA utilisant des anticorps anti-gliadines, il est

possible que les zéines dont les séquences sont les plus proches de celles des α -gliadines, puissent réagir avec ces anticorps si leur spécificité vis à vis des α -gliadines n'est pas optimale. Ainsi, une recherche d'identité globales de séquence > 35 % entre la γ -zéine 50 kDa (accession AAL16979.1) du maïs et les protéines de la banque AllergenOnline, effectuée sur une fenêtre glissante de 80 acides aminés, fournit 54 résultats positifs avec des α -, β -, γ - et ω -gliadines de blé, des gluténines de blé et des hordéines d'orge, dont les scores s'échelonnent de 42,70 % pour le moins élevé (gluténine de blé) jusqu'à 56,30 % pour le plus élevé (ω 5-gliadine de blé). Avec des scores qui peuvent atteindre 42 % d'identité et 70 % d'homologie, l'existence de réactions croisées des zéines avec les anticorps anti-gliadines est tout à fait possible. Par contre, des anticorps aviaires (*single-chain fragment variable* ou scFv) plus spécifiques, dirigés contre des peptides obtenus par trypsinolyse de farine de blé, ne donnent aucune réaction croisée avec des peptides obtenus par trypsinolyse de semoule de maïs [29].

L'existence d'une identité de séquence entre les zéines du maïs et les gliadines du blé ou les hordéines de l'orge, n'est pas en soi un critère suffisant pour exclure le maïs du régime alimentaire des malades cœliaques. Le seul critère déterminant réside dans la capacité qu'ont les protéines des céréales à gluten de générer des peptides immunotoxiques provenant de leur protéolyse digestive. De ce point de vue, toutes les zéines identifiées jusqu'à présent dans la banque NCBI sont incapables de générer ce type de peptides et leur consommation est donc sans danger pour les malades souffrant de maladie cœliaque. En dépit de l'existence dans le maïs de zéines apparentées aux gliadines et gluténines des céréales à gluten, le maïs peut être considéré comme une céréale sans gluten en raison de son innocuité vis à vis des malades cœliaques. D'ailleurs, la transition nutritionnelle maïs-blé qui est en train de s'opérer depuis quelques années dans les pays d'Amérique centrale avec l'implantation croissante des *Fast Foods*, s'accompagne d'une recrudescence importante de maladies cœliaques, jusque-là très rares en raison de la consommation quasi exclusive du maïs dans cette région du monde [30]. Quant au fameux « *corn bread* » ou pain de maïs, dont la consommation est déconseillée aux malades cœliaque, il faut savoir qu'un mélange à parties égales de semoule de maïs et de farine de blé rentre dans sa composition, ce qui lui permet de lever en présence de levure comme le fait un pain à base de farine de blé ou de seigle.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Balakireva AV, Zamyatin Jr AA. Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients* 2016;8:644.
- [2] Molkhou P. La sensibilité au gluten non maladie cœliaque. Où en sommes-nous en 2016 ? *Rev Fr Allergol* 2016;56:556–61.
- [3] Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg Ø, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, et al. The intestinal T cell response to α -gliadin in adult celiac disease is

- focused on a single deaminated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000;191:603–12.
- [4] Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg Ø, Fleckenstein B, Lundin KE, Jørgensen TJ, et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in region of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology* 2002;123:803–8.
- [5] Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, De Ru A, Harris D, Benckhuijsen W, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology* 2002;122:1729–37.
- [6] Sjöström H, Lundin KE, Molberg Ø, Körner R, McAdam SN, Anthonsen D, et al. Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. *Scand J Immunol* 1998;48:111–5.
- [7] Qiao SW, Bergseng E, Molberg Ø, Jung G, Fleckenstein B, Sollid LM. Refining the rules of gliadin T cell epitope binding to the disease-associated DQ2 molecule in celiac disease: importance of proline spacing and glutamine deamidation. *J Immunol* 2005;175:254–61.
- [8] Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med* 2010;41:ra51.
- [9] Stepniak D, Vader LW, Kooy Y, van Veelen PA, Moustakas A, Papandreou NA, et al. T-cell recognition of HLA-DQ2-bound gluten peptides can be influenced by an N-terminal proline at p-1. *Immunogenetics* 2005;57:8–15.
- [10] Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YM, de Haan W, Drijfhout JW, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* 2003;125:1105–13.
- [11] Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G, et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med* 2004;1:e1.
- [12] van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg Ø, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10050–4.
- [13] Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Ráki M, Kwok WW, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest* 2006;116:2226–36.
- [14] Morón B, Cebolla Á, Manyani H, Álvarez-Maqueda M, Megías M, del Carmen Thomas M, et al. Sensitive detection of cereal fractions that are toxic to celiac disease patients by using monoclonal antibodies to a main immunogenic wheat peptide. *Am J Clin Nutr* 2008;87:405–14.
- [15] Cabrera-Chávez F, Rouzaud-Sáenz O, Sotelo-Cruz N, Calderón de la Barca AM. Transglutaminase treatment of wheat and maize prolamins of bread increases the serum IgA reactivity of celiac disease patients. *J Agric Food Chem* 2008;56:1387–91.
- [16] Cabrera-Chávez F, Rouzaud-Sáenz O, Sotelo-Cruz N, Calderón de la Barca AM. Bovine milk caseins and transglutaminase-treated cereal prolamins are differently recognized by IgA of celiac disease patients according to their age. *J Agric Food Chem* 2009;57:3754–9.
- [17] Cabrera-Chávez F, Iametti S, Miriani M, de la Barca AM, Mamone G, Bonomi F. Maize prolamins resistant to peptic-tryptic digestion maintain immune-recognition by IgA from celiac disease patients. *Plant Foods Hum Nutr* 2012;67:24–30.
- [18] Ortiz-Sánchez JP, Cabrera-Chávez F, Calderón de la Barca AM. Maize prolamins could induce a gluten-like cellular immune response in some celiac disease patients. *Nutrients* 2013;5:4174–83.
- [19] Thompson JD, Gibson TJ, Plewniak F, Jeanmougin F, Higgins DG. The CLUSTAL-X windows interface: flexible strategies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tool. *Nucleic Acids Res* 1997;15:4876–82.
- [20] Kyte J, Doolittle RF. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *J Mol Biol* 1982;157:105–32.
- [21] Goodman RE, Ebisawa M, Ferreira F, Sampson HA, van Ree R, Vieths S, et al. AllergenOnline: a peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:1183–98.
- [22] Thomas K, Bannon G, Hefle S, Herouet C, Holsapple M, Ladics G, et al. In silico methods for evaluating human allergenicity to novel proteins: international bioinformatics workshop meeting report, 23–24 february 2005. *Toxicol Sci* 2005;88:307–10.
- [23] Kim CY, Quarsten H, Vergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4175–9.
- [24] Broughton SE, Petersen J, Theodosis A, Scally SW, Loh KL, Thompson A, et al. Biased T cell receptor usage directed against human leukocyte antigen DQ8-restricted gliadin peptides is associated with celiac disease. *Immunity* 2012;37:611–21.
- [25] Tovchigrechko A, Vasker IA. Development and testing of an automated approach to protein docking. *Proteins* 2005;60:296–301.
- [26] Tovchigrechko A, Vasker IA. GRAMM-X public web server for protein-protein docking. *Nucleic Acids Res* 2006;34:W310–4.
- [27] Krieger E, Koraimann G, Vriend G. Increasing the precision of comparative models with YASARA NOVA – a self-parameterizing force field. *Proteins* 2002;47:393–402.
- [28] Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF-Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* 2004;25:1605–12.
- [29] Stadlmann HV, Korschinek I, Hermann M, Forster F, Missbichler A. Novel avian single-chain fragment variable (scFv) targets dietary gluten and related natural grain prolamins, toxic entities of celiac disease. *BMC Biotechnol* 2015;15:109.
- [30] Peña AS, Crusius JBA. Central America in transition: from maize to wheat. Challenges and opportunities. *Nutrients* 2015;7:7163–71.