



**HAL**  
open science

## Améliorer le blé pour limiter les intolérances au gluten

Catherine Ravel, Mélanie Lavoignat, Emmanuelle Bancel

► **To cite this version:**

Catherine Ravel, Mélanie Lavoignat, Emmanuelle Bancel. Améliorer le blé pour limiter les intolérances au gluten. Médecine des Maladies Métaboliques, 2023, 17 (7), pp.576-581. 10.1016/j.mmm.2023.09.004 . hal-04304269

**HAL Id: hal-04304269**

**<https://hal.inrae.fr/hal-04304269v1>**

Submitted on 24 Nov 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## **Améliorer le blé pour limiter les intolérances au gluten**

### **Breeding wheat to reduce gluten-related intolerances**

Catherine Ravel<sup>1</sup>, Mélanie Lavoignat<sup>1,2</sup>, Emmanuelle Bancel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université Clermont Auvergne-INRAE, UMR1095 GDEC, 5 chemin de Beaulieu, 63000  
Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup>AgroParisTech, 16 rue Claude Bernard, 75005 Paris, France

#### Correspondance :

Catherine Ravel, Université Clermont Auvergne-INRAE, UMR1095 GDEC, 5 chemin de  
Beaulieu, 63000 Clermont-Ferrand, France

catherine.ravel@inrae.fr

## **Résumé**

Le blé est à la base de l'alimentation humaine. Il est consommé après transformations possibles grâce aux propriétés de visco-élasticité du gluten, un réseau formé par l'agrégation des protéines de réserve de la farine après hydratation et pétrissage. Indispensable à la transformation, le gluten est responsable de la maladie cœliaque et avec d'autres protéines de la farine d'allergies. Il est peut-être aussi impliqué dans la sensibilité non-cœliaque au blé. Sélectionner des variétés de blé pour éviter au moins en partie ces troubles est aujourd'hui possible.

**Mots-clés** : blé - sélection variétale - troubles induits par le gluten.

## **Summary**

Wheat is a major component of the human diet. It is consumed after processing thanks to the unique visco-elastic properties of the gluten, a network formed by the aggregation of storage proteins in the flour after hydration and kneading. It can cause celiac disease. It is involved in allergies as are other proteins of the flour. It can trigger the non-celiac wheat sensitivity. Breeding wheat to obtain cultivars that would not trigger at least a part of these disorders is now possible.

**Key words** : wheat - plant breeding - gluten related disorders

## **Les points essentiels**

- Le gluten est un réseau protéique qui se forme après hydratation et pétrissage de la farine.
- Essentiel à la transformation, le gluten peut être responsable de la maladie cœliaque et d'allergies.
- Son implication dans la sensibilité non cœliaque au blé n'est pas clairement établie.
- Ces pathologies seraient liées à la résistance de certains peptides aux enzymes de la digestion.
- L'amélioration indirecte de la digestibilité des protéines de produits transformés à base de blé et la création de variétés (de blé) sans épitopes immunostimulants sont possibles.
- La sélection de variétés de blé dont le gluten serait mieux toléré est d'autant plus accessible que le sélectionneur dispose de cibles bien définies.

## Introduction

Le blé est à la base de l'alimentation humaine. Consommé généralement sous forme de produits transformés (pains, pâtes, biscuits etc.), il couvre environ 20% de nos besoins en énergie et en protéines. En fait, de par une histoire évolutive complexe, dans la famille des blés se trouvent plusieurs espèces comme le petit épeautre, le blé dur surtout utilisé sous forme de semoules ou pour faire des pâtes, le blé tendre (*T. aestivum*) utilisé principalement en panification (Encadré 1). Les principaux constituants du grain de blé sont l'amidon et les protéines (environ 80% et 10-12% pour le blé tendre, respectivement) (*figure 1*). Les protéines de réserve ou protéines du gluten sont majoritaires. Elles sont constituées par les gluténines et les gliadines, ces deux fractions étant subdivisées en plusieurs sous-classes (*figure 1A*). Après hydratation et pétrissage de la farine, elles s'agrègent en un réseau tridimensionnel, le gluten (*figures 1B et C*). Schématiquement, les polymères de gluténines liées par des ponts disulfures forment le squelette du gluten sur lequel se fixent par des liaisons faibles les gliadines. Le gluten est à l'origine des propriétés de viscoélasticité des pâtes, indispensables à la transformation. Ces propriétés fonctionnelles expliquent aussi que le gluten soit ajouté à de nombreux autres produits alimentaires, cosmétiques... Si depuis de nombreuses années, l'amélioration du rendement reste la cible principale des sélectionneurs, ceux-ci ont aussi largement travaillé sur les protéines du gluten afin d'améliorer la qualité technologique, sans prendre en compte leur qualité santé. Pourtant, les protéines du gluten sont responsables de la maladie cœliaque (MC) et peuvent être impliquées dans des allergies et dans la sensibilité non cœliaque au blé (SNCB, connue aussi sous le nom de sensibilité non cœliaque au gluten) encore mal connue [1]. La MC est définie comme une entéropathie chronique de l'intestin grêle liée à l'ingestion de gluten qui repose sur un mécanisme auto-immun. Elle frappe des individus génétiquement prédisposés. Actuellement, 38 épitopes de 9 acides aminés (AA) ont été rapportés comme causaux de la MC [1]. Riches en proline et glutamine, ces épitopes résistent aux protéases du tractus digestif et

franchissent intacts l'épithélium de l'intestin grêle entraînant une réaction immunitaire. Le blé peut provoquer des allergies respiratoires (asthme du boulanger), cutanées et alimentaires. Ces allergies sont caractérisées par la mobilisation d'IgE due à 55 épitopes identifiés ne provenant pas seulement des protéines de réserve. La responsabilité seule du gluten dans la SNCB n'est pas certaine. Les FODMAPS (Fermentescible Oligo-, Di-, Mono- saccharides And Polyols) et ATI (Amylase/Trypsin Inhibitors), qui représentent 2 à 4% des protéines du grain et auraient une action pro-inflammatoire, sont aussi soupçonnés. La SNCB provoque des symptômes divers après consommation de produits contenant du gluten, chez des personnes ni allergiques ni cœliaques, qui en conséquence adoptent souvent un régime sans gluten sans indications médicales. Elle pourrait être due à la résistance des protéines du blé, en particulier des protéines du gluten, aux enzymes digestives. Cette résistance aurait augmentée au cours du temps avec i) la sélection pour la qualité technologique de variétés au gluten tenace ce qui pourrait expliquer que les blés « anciens » soient mieux tolérés par les patients SNCB, ii) l'augmentation de la taille du réseau de gluten qui serait liée à l'augmentation des températures de juin-juillet et iii) l'évolution des procédés de panification, avec notamment leur industrialisation qui nécessite des teneurs en protéines de la farine élevées et des glutens tenaces. L'augmentation du nombre de personnes souffrant de la MC ou de la SNCB a induit un intérêt pour la qualité santé des protéines apportées par le blé. La sélection variétale peut prendre en compte ce caractère en cherchant à améliorer leur digestibilité, et donc la protéolyse d'épitopes immunostimulants, dans les produits transformés [2] ou en recherchant des variétés qui auraient des protéines avec moins de séquences immunostimulantes [3].

### **Une stratégie générique : Améliorer la digestibilité des protéines**

Si quelques études ont cherché à mesurer la digestibilité des protéines de la farine, peu ont apprécié la digestibilité des protéines de produits transformés. De plus, la plupart de ces travaux

est basée sur une méthode de digestion enzymatique *in vitro* statique. Seule une étude récente s'est attachée à mesurer la digestibilité *in vitro* des protéines du pain, le produit le plus consommé à base de blé tendre, avec un digesteur artificiel qui mime la digestion haute (estomac et intestin grêle) de manière dynamique et permet de modéliser les paramètres essentiels de la digestion (Encadré 2, [2]). Cette étude est basée sur 17 variétés, 9 sélectionnées avant 1960 (dites anciennes) et 8 après (variétés modernes, pour la plupart illustratives de la production actuelle). La révolution verte (fin des années 50) a été choisie comme limite entre matériel « ancien » et « moderne » car les blés sélectionnés avant et après cette période sont très différents. Les pains produits avec chaque variété et un seul procédé basé sur la levure ont été digérés avec un digesteur artificiel. La digestibilité partielle des protéines du pain (DPP, Encadré 2) a été calculée grâce au bilan azoté réalisé à 2h de digestion. Elle varie de 44 à 61%. Significativement influencée par le génotype panifié, la DDP n'est pas influencée par le groupe d'âge. Les protéines des pains produits avec des variétés inscrites avant 1960 ne sont ni plus ni moins digestes que celles des pains élaborés avec des variétés plus récentes (Encadré 2). Pour les 10/17 variétés à haut rendement, des caractères facilement mesurables sur les farines sont associés à la DDP. C'est le cas du pourcentage d'albumines-globulines dans les protéines totales lié négativement à la DPP ou de la teneur en protéines totales qui montre une relation positive. L'existence d'une variabilité pour la digestibilité des protéines du pain ainsi que ces deux relations ont été rapportées par d'autres études. Pour les autres génotypes caractérisés par leur richesse en protéines, seule ressort la part d' $\omega$ 1.2 -gliadines dans les protéines totales qui est liée négativement avec la DDP.

L'existence d'une variabilité pour la digestibilité des protéines du pain indique qu'elle peut être améliorée. Mesurer ce caractère en routine sur un grand nombre de génotypes est impossible, il ne peut donc être pris en compte dans les programmes de sélection. Cependant, il peut être amélioré indirectement par le biais des caractères plus faciles à caractériser qui lui sont liés.

Pour les variétés à haut rendement, on cherchera à diminuer la teneur en albumines-globulines dans les protéines totales. 20% des albumines globulines correspondent à des ATI, particulièrement résistant aux enzymes de la digestion, qui, en inhibant la trypsine, conduisent à une augmentation de peptides non digérés [4]. Les gluténines de haut-poids moléculaires favorisent la DPP. Ces protéines de réserve sont un déterminant majeur de la qualité technologique ce qui montre que l'amélioration de la DPP et de la qualité technologique ne sont pas antagonistes. L'absence de lien entre les caractéristiques des polymères et la DPP va à l'encontre des hypothèses qui suggéraient que l'augmentation de la taille des polymères pouvait expliquer l'augmentation de l'occurrence de la SNCB. Pour les variétés riches en protéines, l'amélioration de la DPP est plus difficile. La réduction des  $\omega$ -gliadines favoriserait la DPP pour tous les génotypes de l'étude et serait aussi intéressante pour limiter l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice car les  $\omega$ 5-gliadines portent les épitopes le plus immunostimulants.

La sélection de variétés avec une meilleure digestibilité des protéines serait vraiment facilitée par le développement de marqueurs moléculaires associés à ce caractère. Les relations rapportées entre la DPP et les distances génétiques calculées par chromosome par rapport à une variété de référence suggèrent que le développement de tels marqueurs est possible à condition toutefois de se donner les moyens de les identifier. Reste maintenant à vérifier qu'une amélioration de la DDP conduise bien à une diminution des troubles liés au gluten.

### **Une stratégie ciblée pour limiter les peptides immunostimulants**

S'il est possible d'améliorer la digestibilité des protéines du pain, il est également possible d'exercer une sélection pour créer des variétés de blé « hypotoxiques », moins riches en épitopes immunogènes impliqués dans la MC ou dans les allergies.

Les 38 épitopes impliqués dans la MC se retrouvent en nombre variable selon la famille concernée et le génome d'origine dans les séquences de presque toutes les protéines de réserve

du blé (*figure 2*, Encadré 1) et aussi dans les protéines de réserve de l'orge, du triticale et du seigle. Les  $\alpha$  et  $\gamma$ -gliadines sont les protéines du gluten les plus riches en épitopes cœliaques avec en particulier les  $\alpha$ -gliadines porteuses d'une séquence de 33 acides aminés (le 33-mer) qui contient 6 épitopes. Les protéines de réserve sont connues pour leur grande variabilité naturelle. Ainsi, il existe des lignées délétées pour certains gènes de protéines de réserve ou mutées au niveau des séquences des épitopes. Ces événements peuvent être cumulés par des techniques classiques d'amélioration des plantes pour réduire la « toxicité cœliaque ». Caractériser cette variabilité, cumuler les allèles favorables pour créer des variétés sans ou avec moins d'épitopes cœliaques est un travail de longue haleine, qui n'est pas sûr d'aboutir d'autant plus que le risque d'altérer les propriétés fonctionnelles du gluten est fort.

Le génie génétique, notamment l'interférence par ARN, a aussi été utilisé avec succès pour éteindre les gènes des gliadines contenant les épitopes les plus immunostimulants. Ces méthodes sont aujourd'hui révolutionnées par les techniques d'édition des génomes permises par le système CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) et leurs protéines Cas associées dont le rôle est de cliver l'ADN. Ce système permet de supprimer l'expression de gènes choisis en induisant des délétions qui peuvent modifier le cadre de lecture et même de réécrire des portions ciblées du génome. L'édition des génomes a été utilisée avec succès pour induire des délétions dans les  $\alpha$ -gliadines au niveau de la séquence du 33-mer tout en conservant les propriétés fonctionnelles [5]. Les gènes de protéines de réserve sont caractérisés par la présence de motifs répétés similaires. Cibler le 33-mer a ainsi induit des délétions dans l'ensemble des gliadines, en particulier des  $\gamma$ -gliadines, la séquence reconnue par le système CRIPR-Cas n'étant pas unique. La teneur en gliadines dans les grains de ces plantes a été fortement réduite entraînant une diminution de 85% de l'immunogénicité. La diminution de la teneur en gliadines est compensée par une augmentation de la teneur en gluténines. La qualité technologique de ces lignées éditées reste quant à elle satisfaisante. Dans



le cas des allergies, l'ensemble des protéines de la farine contient des allergènes cartographiés sur l'ensemble du génome. Pour l'anaphylaxie induite par l'exercice, les épitopes causaux caractérisés par leur richesse en proline et glutamine sont plus localisés. Le principal, Tri a 19 qui contient une succession des épitopes les plus immunostimulants, est situé dans la séquence des  $\omega$ 5-gliadines des génomes B et D. On trouve aussi des épitopes inducteurs de cette anaphylaxie dans les séquences des gluténines de hauts poids moléculaires (*figure 2*). Comme pour les épitopes cœliaques, il existe une variabilité naturelle qui peut être utilisée dans des schémas classiques de sélection. Les méthodes de génie biologique visant à éliminer ou corriger les épitopes sont également adaptées. En théorie, elles le seraient également pour les autres allergies si le nombre de protéines en jeu n'était pas si élevé.

Pour conclure, à l'heure où tous les scénarios pointent la nécessité de diminuer la part de protéines animales pour rendre notre alimentation plus durable, la qualité santé des protéines de blé ne doit plus être négligée. La résistance à la digestion des protéines du blé, est pointée dans les trois types de pathologies qu'elles entraînent (allergies, MC et SNCG). Améliorer leur digestibilité est donc une première cible générique de sélection d'autant plus accessible qu'une variabilité génétique existe et que la sélection indirecte est possible [2]. Des approches ciblées sur les épitopes identifiés peuvent aussi être mises en œuvre. Les allèles protéiques sans épitopes immunostimulants qui existent dans la variabilité naturelle peuvent être exploités. Les épitopes peuvent aussi être éliminés (ou corrigés) par les techniques de génie biologique, en particulier celles d'édition du génome. Les résultats obtenus pour la MC confirment l'intérêt de ces techniques dont les progrès rapides sont prometteurs malgré une mise en œuvre contrainte par la présence d'une séquence particulière nécessaire à l'action de la protéine Cas. Reste cependant à voir comment les lignées éditées seront traitées au niveau réglementaires (elles sont

pour l'instant considérées comme des organismes génétiquement modifiés) et acceptées au niveau sociétal.

Finalement, un programme de sélection est basé sur l'exploitation de la diversité génétique naturelle ou induite. Dans tous les cas, l'exploitation de la variabilité génétique nécessite de cumuler les allèles favorables ce qui est généralement long et fastidieux, surtout dans un génome hexaploïde. Une dizaine d'années est bien souvent nécessaire pour aboutir. La sélection pour la qualité des protéines doit également prendre en compte l'équilibre en acides aminés. Les protéines des céréales sont carencées en lysine, un acide aminé essentiel. C'est donc un point qui pourrait être amélioré de même qu'il faut veiller à réduire la teneur en asparagine libre du grain, précurseur de l'acrylamide, un cancérigène probable. Le sélectionneur a donc du pain sur la planche. Mais il n'est pas le seul. Pour pouvoir travailler, le sélectionneur a besoin de cibles précises. De telles cibles ne sont pas encore définies pour la SNCB. Il est donc nécessaire que chercheurs et médecins avancent sur cette sensibilité en élucidant ses causes et sa pathogénicité. Des avancées devraient voir le jour grâce à l'étude clinique portée par le Dr Bouteloup au CHU de Clermont-Ferrand dans le cadre du projet ANR ANR17-CE21-0009 GlutN.

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

## **Références**

- [1] Fasano A, Sapone A, Zevallos V, et al. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148(6):1195-204.
- [2] Lavoignat M, Denis S, Faye A, et al. Differences in bread protein digestibility traced to wheat cultivar traits. *Journal of Cereal Science* 2022; 107:103533.
- [3] Shewry PR et Tatham AS. Improving wheat to remove coeliac epitopes but retain functionality. *Journal of Cereal Science* 2016;67 :12-21.

[4] Geisslitz S, Shewry P, Brouns F., et al. Wheat ATIs: Characteristics and Role in Human Disease. *Frontiers in Nutrition* 2021; 8: 2296-861X.

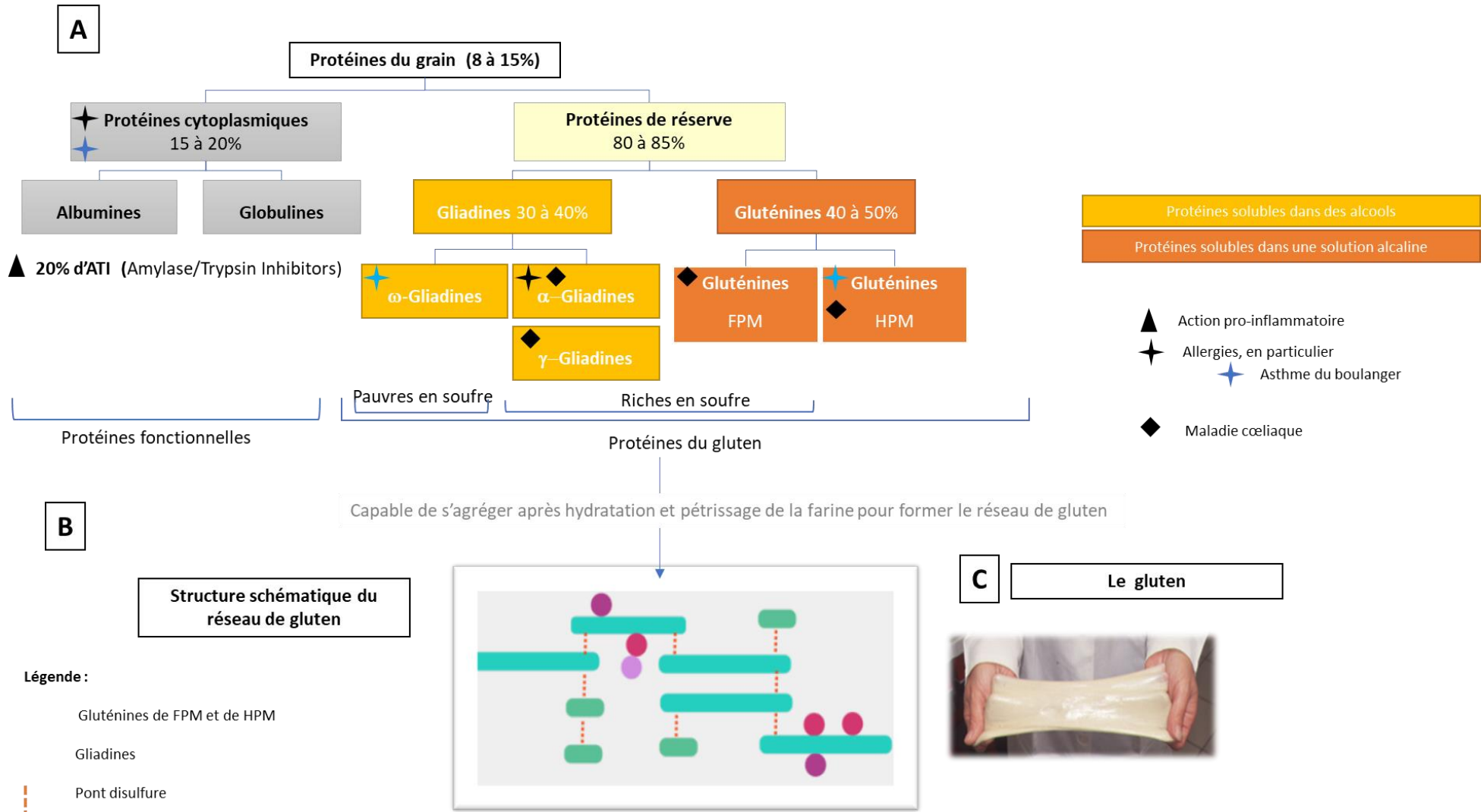
[5] García-Molina MD, Giménez MJ, Sánchez-León S, et al. Free Wheat: Are We There? *Nutrients* 2019;11(3):487.

Figures

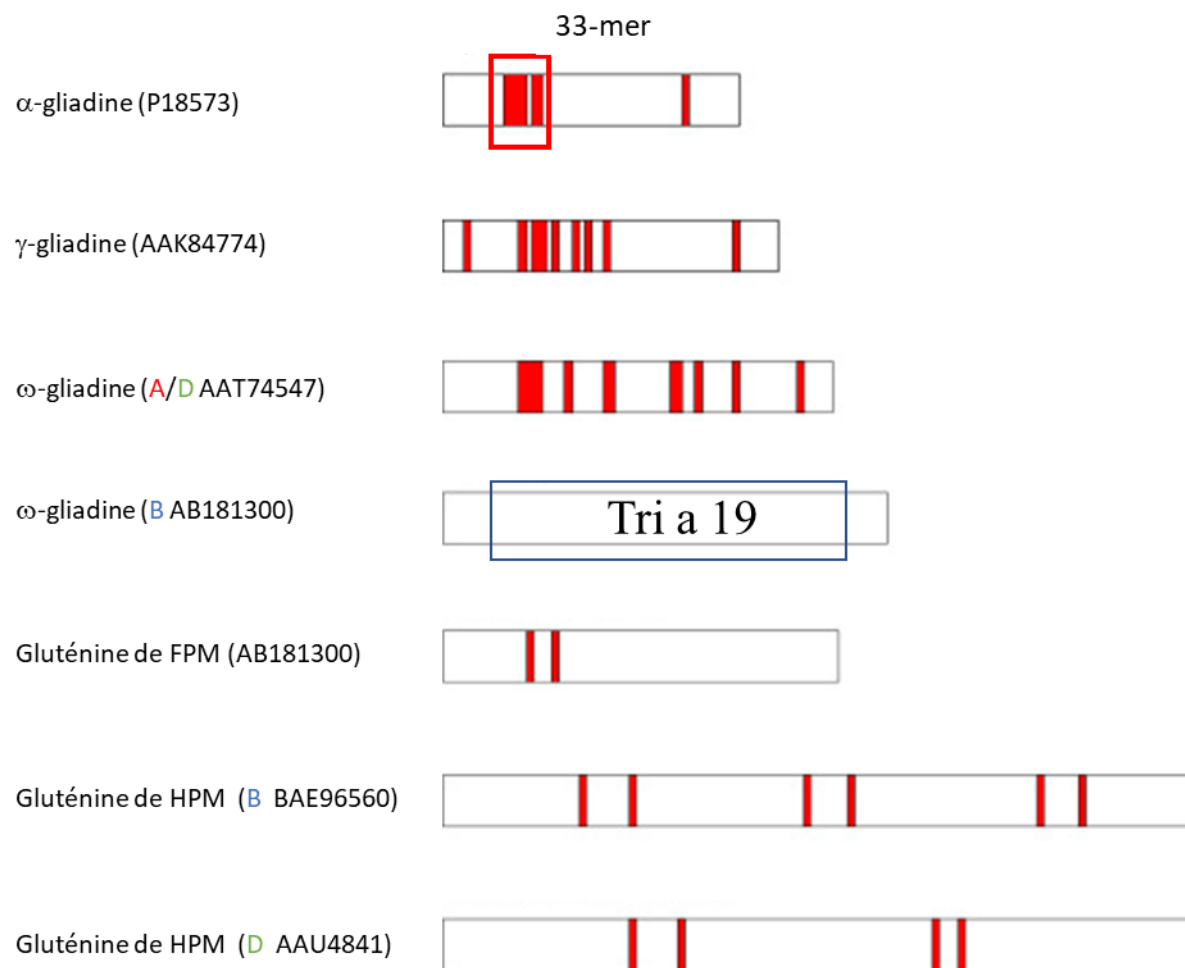
**FIGURE 1.** Des protéines du blé au gluten. A. Classification des protéines du grain en fonction de leur solubilité. L'implication de chacune d'entre elles dans les principaux troubles santé est indiquée. ; B. Structure schématique du réseau de gluten ; C. Le réseau de gluten

**FIGURE 2.** Représentation des épitopes cœliaques dans un jeu de séquences représentatif des protéines de réserve du blé tendre (d'après Shewry et Tatham, 2016). Les épitopes sont représentés par des barres rouges. Le 33-mer connu comme étant le pire des peptides cœliaques est encadré. Quand ils sont connus, les génomes d'où proviennent les protéines présentées sont indiqués par une lettre de couleur. Le n° indiqués correspondent au n° d'accèsion dans GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). HPM/FPM : Hauts Poids Moléculaires / Faibles Poids Moléculaires. La région la plus immunostimulante impliquée dans l'anaphylaxie induite par l'exercice est encadrée en bleu.

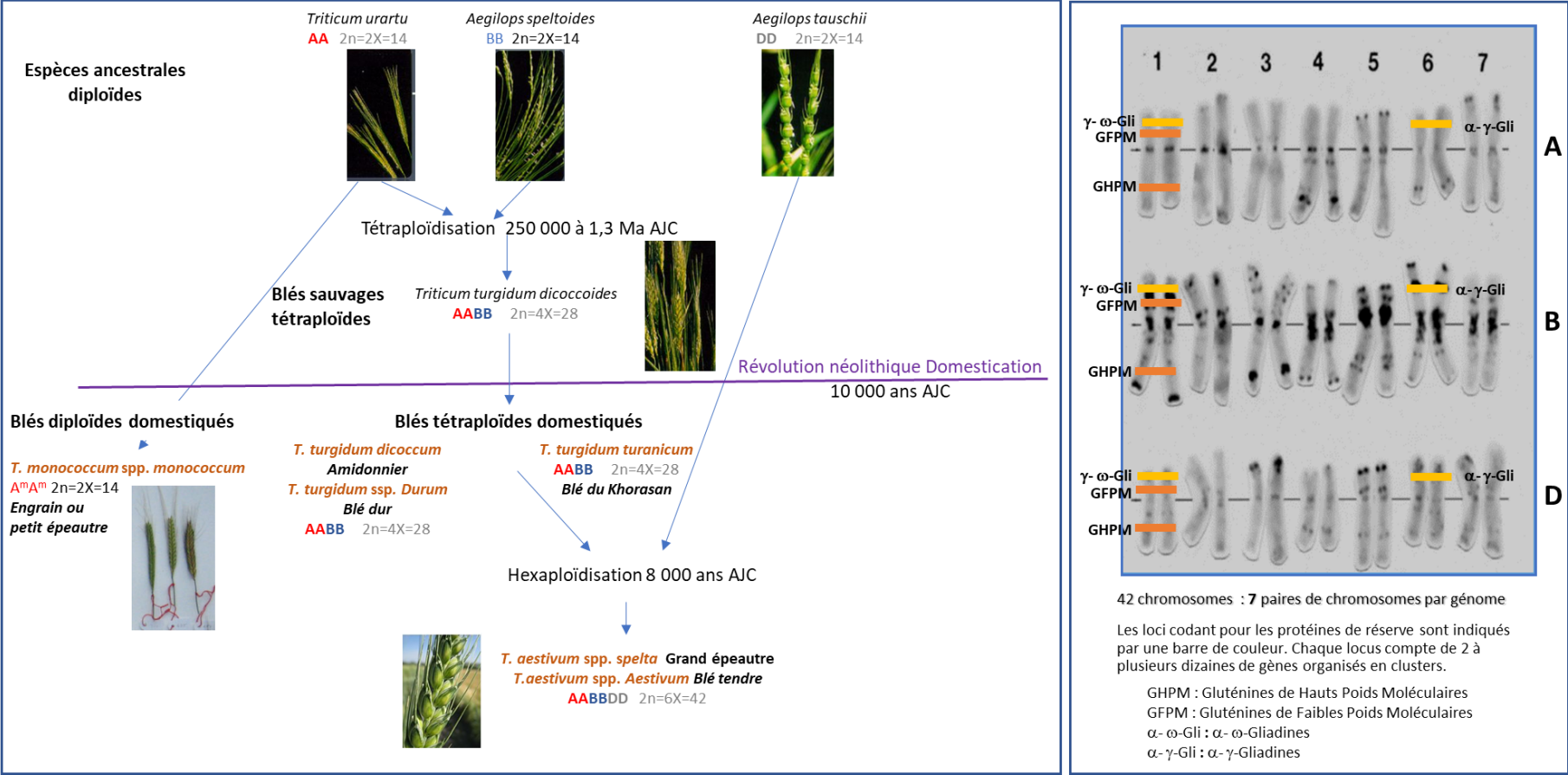
FIGURE 1. Des protéines du blé au gluten. A. Classification des protéines du grain en fonction de leur solubilité. L'implication de chacune d'entre elles dans les principaux troubles santé est indiquée. ; B. Structure schématique du réseau de gluten ; C. Le réseau de gluten



**FIGURE 2.** Représentation des épitopes cœliaques dans un jeu de séquences représentatif des protéines de réserve du blé tendre (d'après Shewry et Tatham, 2016). Les épitopes sont représentés par des barres rouges. Le 33-mer connu comme étant le pire des peptides cœliaques est encadré. Quand ils sont connus, les génomes d'où proviennent les protéines présentées sont indiqués par une lettre de couleur. Le n° indiqués correspondent au n° d'accèsion dans GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). HPM/FPM : Hauts Poids Moléculaires / Faibles Poids Moléculaires. La région la plus immunostimulante impliquée dans l'anaphylaxie induite par l'exercice est encadrée en bleu.

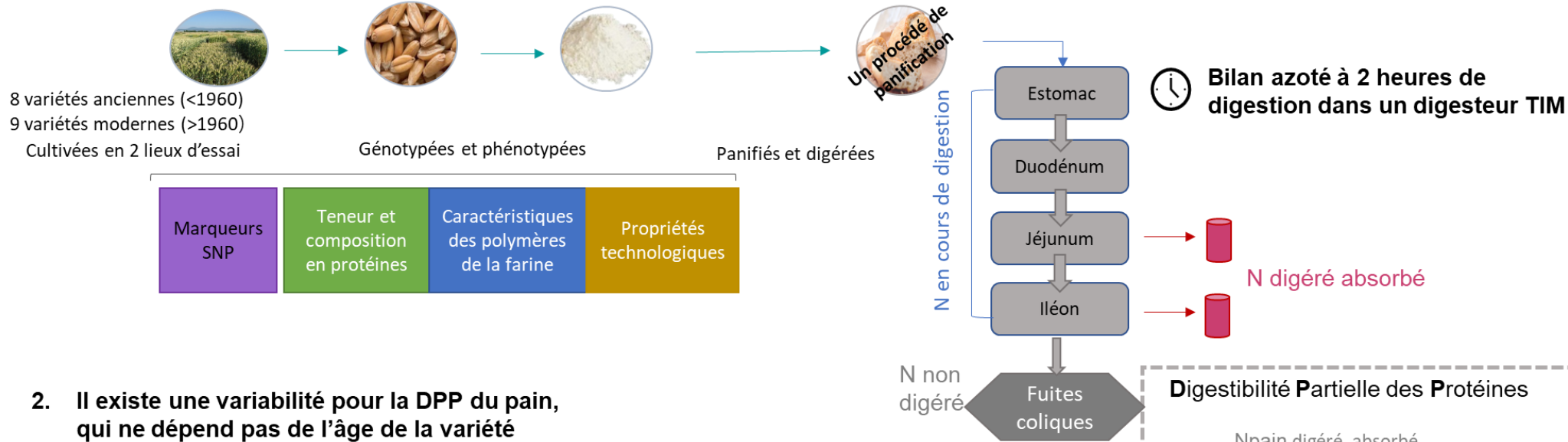


**Encadré 1.** La genèse du blé tendre : deux croisements interspécifiques naturel ont donnée naissance au blé tendre polyploïde (A), espèce au génome complexe, constitué de trois sous-génomes, les génomes A, B et D (B). Les loci codant les protéines de réserve sont indiqués. Les protéines de réserve sont codées par des familles multi-géniques. Chaque loci contient de 2 (pour les Gluténines de hauts poids moléculaires) à plusieurs dizaines de gènes (pour les gliadines).

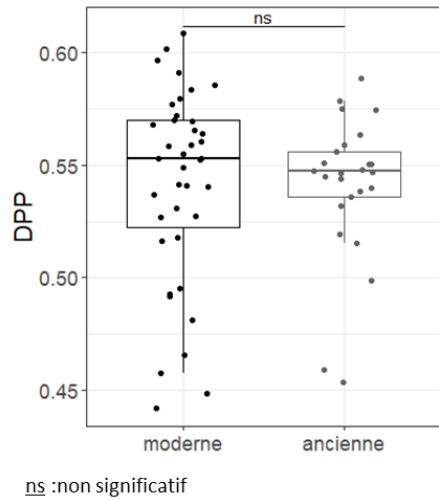


**Encadré 2. Améliorer la digestibilité partielle des protéines du pain**

**1. Evaluer la digestibilité partielle des protéines du pain**



**2. Il existe une variabilité pour la DPP du pain, qui ne dépend pas de l'âge de la variété**



**3. Améliorer la DPP en utilisant des caractères liés plus faciles à mesurer est possible chez les variétés à haut rendement**

1B, 2A... : distance génétique à une référence sur le chromosome 1B, 2A...

F.mw, F.rw, F.Polydisp : masse, rayon et polydispersité des polymères de la farine

