

■ Le dossier – Intolérances alimentaires non allergiques

Hypersensibilité au gluten non cœliaque : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : L'hypersensibilité au gluten non cœliaque est définie par l'apparition de troubles digestifs et extra-digestifs après la prise de gluten, ces symptômes étant améliorés au retrait de celui-ci. Pour porter le diagnostic, une maladie cœliaque et une allergie au blé IgE médiée doivent être éliminées. Cependant, aucun marqueur biologique spécifique n'est disponible rendant souvent le diagnostic compliqué. Actuellement, seulement 1/3 des patients des études randomisées en double aveugle répondent à la définition de l'hypersensibilité au gluten non cœliaque. Pour les autres, il s'agit essentiellement d'un effet placebo/nocebo du régime. Parmi les enfants avec une hypersensibilité au gluten non cœliaque, plusieurs sous-entités pourraient exister, l'implication du gluten dans la symptomatologie est de plus en plus débattue, les autres composés du blé, comme les *Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols (FODMAPs)*, les *Amylase-Trypsine Inhibitors* jouent possiblement un rôle. Par ailleurs, chez certains patients, une forme d'allergie au blé non IgE médiée ou une forme *a minima* de maladie cœliaque peuvent être discutées.



J. LEMALE

Service de Gastroentérologie et Nutrition
pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.

La majorité des patients qui consultent pour des troubles digestifs mineurs relie leurs symptômes à la consommation de certains aliments. En pédiatrie, les parents sont également souvent convaincus que certains aliments sont néfastes pour la santé de leur enfant, ce qui entraîne, dans un certain nombre de cas, des exclusions alimentaires parfois multiples. Parmi ces aliments, le gluten et notamment le blé sont souvent incriminés. Ce dernier peut effectivement induire, chez des individus génétiquement prédisposés, une maladie cœliaque par un mécanisme immunitaire impliquant l'immunité adaptative. Une réaction allergique au blé de type IgE médiée peut également être observée quasi-immédiatement après la consommation de l'aliment. Mais depuis le début des années 2010, la mise en place des régimes sans gluten a pris beaucoup d'ampleur dans la population générale. Cette pratique est-elle

un phénomène de mode encouragée par une médiatisation excessive ou est-elle en lien avec une réelle amélioration de symptômes digestifs et extra-digestifs regroupés sous le nom d'hypersensibilité au gluten non cœliaque (HSG) ?

■ Définition

L'HSG a été décrite pour la première fois en 1978 dans le *Lancet* dans un cas clinique rapportant l'amélioration de symptômes digest

responsable de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs, améliorés par son élimination et réapparaissant à sa réintroduction. Pour poser le diagnostic, une maladie cœliaque et une allergie au blé IgE médiée doivent être éliminées.

La physiopathologie est mal comprise. L'implication du système immunitaire inné a été suggérée, en revanche, contrairement à la maladie cœliaque, la réponse immunitaire adaptative ne serait pas en cause. Il a également été observé que les patients avec une HSG n'avaient pas de modification de leur perméabilité intestinale avec une expression normale des jonctions serrées. En revanche, le nombre des *Toll-like Receptors* (TLR) 1, 2 et 4 serait augmenté [4]. Ceux-ci se trouvent à la surface des cellules épithéliales, ils reconnaissent les molécules microbiennes et sont indispensables à l'homéostasie intestinale. Le microbiote intestinal pourrait donc contribuer à déclencher une HSG.

Chez l'enfant, les études épidémiologiques aux méthodes parfois contestables évaluent sa prévalence entre 0,5 et 5 % aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande soit une prévalence légèrement supérieure aux maladies cœliaques symptomatiques. Il existe une prédominance féminine avec un ratio de 5:1 [5-6].

■ Clinique

Les symptômes digestifs sont non spécifiques, il s'agit essentiellement de douleurs abdominales, ballonnements, diarrhées, nausées. Les symptômes extra-digestifs rapportés sont également non spécifiques, mal être, fatigue, troubles de l'attention, céphalées, anxiété et plus rarement des douleurs articulaires, des *rashes* cutanées, une aphtose... Les symptômes, chez l'enfant, sont souvent digestifs à type de ballonnement, diarrhée chronique et douleurs abdominales. Une fatigabilité excessive ou une irritabilité est souvent décrite par les parents. La croissance staturo-pondérale est normale [7].

■ Examens complémentaires

Sur le plan biologique, radiologique ou endoscopique, il n'existe aucun marqueur spécifique pour étayer le diagnostic et aucun n'est recommandé en pratique. Selon la clinique, une pathologie organique doit être éliminée. Plusieurs études ont retrouvé des taux d'IgG anti-gliadine augmentés (30 à 70 %) chez les patients avec une HSG par rapport à la population générale (2-8 %) [7-8]. La prévalence d'un haplotype HLA DQ2 ou DQ8 serait un peu augmentée, retrouvée chez environ 50 % des patients avec une HSG contre 40 % dans la population générale. La place de l'histologie est actuellement limitée, elle sert essentiellement à éliminer une maladie cœliaque. Dans plusieurs travaux, certains patients avec une HSG présentent une lymphocytose intra-épithéliale (classification Marsh I) [7].

Le dossier – Intolérances alimentaires non allergiques

ces protéines est variable selon le type de méthode de culture. Elles induisent une réaction immune innée activant les *Toll-like Receptors 4* conduisant aux relargages de cytokines pro-inflammatoires [10]. Sur un terrain génétique prédisposé, la consommation d'ATIs pourrait conduire à un tableau d'HSG. Des études sont nécessaires pour confirmer leur implication éventuelle dans l'HSG.

Allergie au blé non IgE médiée

Dans la définition de l'HSG, l'exclusion d'une allergie au blé est nécessaire par la réalisation de prick-tests ou d'IgE spécifique au blé. Certains patients avec une HSG pourraient cependant souffrir d'une allergie au blé non IgE médiée. Carroccio *et al.* ont mis en évidence que les patients adultes qui avaient une HSG avaient significativement plus d'allergie alimentaire dans l'enfance et de maladie atopique que les patients avec un syndrome de l'intestin irritable ou une maladie cœliaque. De plus, on observait un taux augmenté d'éosinophiles dans la muqueuse duodénale des patients avec une HSG [8]. D'autres investigations sont nécessaires sur ce sujet.

Maladie cœliaque débutante ?

Presque un tiers des adultes et enfants avec HSG présente des lésions histologiques de type Marsh I. Il n'existe actuellement pas d'études prospectives permettant de savoir si ces patients vont évoluer vers une maladie cœliaque. Le dosage des anticorps anti-endomysium (EMA) sur les biopsies intestinales pourrait être utile chez certains patients. Carroccio *et al.* ont montré que sur les 71 enfants et adultes HLA-DQ2/8, séronégatifs pour la maladie cœliaque mais avec la présence d'EMA sur les biopsies duodénales, 4 ont développé une maladie cœliaque au cours du temps [11].

Un effet placebo-nocebo du régime sans gluten

L'effet placebo est fréquent chez les patients présentant des troubles fonctionnels intestinaux. Ces effets, placebo et son *alter ego* néfaste, l'effet nocebo, ont été mis en évidence chez l'adulte dans des essais contrôlés en double aveugle où les patients faisaient leur propre diagnostic d'HSG. Dans ces travaux, jusqu'à 2/3 des patients étaient concernés par ce phénomène [8-9].

En pratique, en l'absence actuelle de critères diagnostiques bien définis, un enfant présentant des troubles digestifs répondant à la définition d'une HSG doit être considéré en premier lieu comme souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable jusqu'à preuve du contraire. Un régime faible en FODMAPs, établi par une diététicienne, doit être réalisé pendant 4 à 6 semaines

3. LUDVIGSSON JF, LEFFLER DA, BAI JC *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2013;62:43-52.
4. SAPONE A, LAMMERS KM, CASOLARO V *et al.* Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in twogluten-associated conditions : celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*, 2011;9:23-7015-9-23.
5. DiGIACOMO DV, TENNYSON CA, GREEN PH *et al.* Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol*, 2013;48:921-925.
6. TANPOWONG P, INGHAM TR, LAMPSHIRE PK *et al.* Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child*, 2012;97:12-16.
7. FRANCAVILLA R, CRISTOFORI CASTELLANETA S *et al.* Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*, 2014;164:463-467.
8. CARROCCIO A, MANSUETO P, D'ALCAMO A *et al.* Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol*, 2013;108:1845-1852.
9. BIESIEKIERSKI JR, PETERS SL, NEWNHAM ED *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*, 2013;145:320-328.
10. JUNKER Y, ZEISSIG S, KIM SJ *et al.* Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*, 2012;209:2395-2408.
11. CARROCCIO A, IACONO G, DI PRIMA L *et al.* Antiendomysium antibodies assay in the culture medium of intestinal mucosa: an accurate method for celiac diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011;23:1018-1023.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités

PÉDIATRIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €<