

I Revues générales

Hypersensibilité au blé : quand l'évoquer et quelle prise en charge ?

RÉSUMÉ : L'hypersensibilité au blé est une entité clinique induite par l'ingestion de gluten (blé) responsable de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs, améliorés par son élimination et réapparaissant à sa réintroduction. En l'absence de marqueur spécifique pour affirmer le diagnostic, elle ne peut être évoquée qu'après avoir éliminé une maladie cœliaque et une allergie IgE médiée au blé. Sous cette appellation, une majorité d'enfants présente un syndrome de l'intestin irritable, alors que d'autres pourraient avoir une allergie non IgE médiée au blé ou encore un effet nocebo du régime. Ainsi, en cas de suspicion d'hypersensibilité au blé, il paraît licite, dans un premier temps, de proposer un régime pauvre en FODMAPs pendant 4 à 6 semaines. En cas d'échec, un régime sans gluten strict peut être mis en place pour une durée de 6 semaines. En cas d'amélioration des symptômes, des petites quantités de gluten doivent être réintroduites, idéalement en aveugle, progressivement jusqu'à une quantité maximale tolérée.



J. LEMALE

Service de Nutrition et Gastroentérologie
pédiatriques
Hôpital Trousseau, PARIS

Le gluten, notamment le blé, est souvent incriminé comme étant responsable d'une symptomatologie digestive. Des pathologies liées au blé peuvent effectivement exister selon trois mécanismes ; un mécanisme auto-immun, responsable chez des enfants génétiquement prédisposés d'une maladie cœliaque, un mécanisme allergique le plus souvent IgE médié responsable d'une allergie au blé. En l'absence d'argument pour l'un des deux mécanismes précédents, on parle alors d'hypersensibilité au gluten (ou au blé) non cœliaque. En effet, 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 encouragé par une médiatisation excessive ou est-elle en lien avec une réelle entité clinique pathologique ? Même si le blé semble essentiellement responsable de la symptomatologie, les différents articles de la littérature parlent encore d'hypersensibilité au gluten non cœliaque (HSG).

■ Définition d'une HSG

L'HSG a été décrite pour la première fois en 1978 dans le *Lancet* dans un cas clinique rapportant l'amélioration de symptômes digestifs et extradigestifs d'une femme de 43 ans, sans pathologie organique identifiée, après exclusion du gluten de son alimentation et une reprise des symptômes à sa réintroduction [1]. Aucune nouvelle publication n'est observée jusqu'à 2011, date à laquelle l'HSG a été définie au cours de trois conférences de consensus [2, 3]. L'HSG est alors définie comme une entité clinique induite par l'ingestion de gluten responsable de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs, améliorés par son élimination et réapparaissant à sa réintroduction. Pour poser le diagnostic, une allergie au blé IgE médiée et une maladie cœliaque doivent être éliminées avec la réalisation des IgE spécifiques au blé, d'IgA totales, d'IgA anti-transglutaminases, puis d'IgA anti-endomysium sur un second dosage, en cas de positivité

de ces derniers à une valeur supérieure à 10 fois la normale [4].

■ Clinique

Les symptômes digestifs sont non spécifiques. Il s'agit essentiellement de douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée, 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 cutanés, une aphthose, etc. Les symptômes, chez le jeune enfant, sont souvent uniquement digestifs, de type ballonnements, diarrhée chronique et douleurs abdominales. Une fatigabilité excessive ou une irritabilité est cependant souvent décrite par les parents. La croissance staturopondérale est normale [5].

■ Examens complémentaires

Sur le plan biologique et radiologique il n'existe aucun marqueur ou signe spécifique pour étayer le diagnostic, et aucun examen 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 %) [5, 6]. La prévalence d'un génotype 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, servant essentiellement à éliminer une maladie cœliaque. Carroccio *et al.* ont défini trois critères histologiques pour aider au diagnostic : une distribution linéaire des lymphocytes T CD3 dans la partie profonde de la *lamina propria*, une disposition pédiculaire par 4 ou 5 de ces mêmes lymphocytes au niveau de l'épithélium superficiel et la présence de plus de cinq éosinophiles par champ

HPF. Ces critères méritent d'être validés dans d'autres études [7].

■ Données épidémiologiques

Chez l'enfant, les études épidémiologiques aux méthodes parfois contestables évaluent la prévalence de l'HSG entre 0,5 et 5 % en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis, soit une prévalence légèrement supérieure aux maladies cœliaques symptomatiques. Il existe une prédominance féminine avec un ratio de 5:1 [8-9]. Une étude italienne plus récente, réalisée chez 555 lycéens d'âge moyen de 17 ans, retrouve une prévalence de 12,2 % mais, pour la majorité des participants, les symptômes pouvaient évoquer, avant tout, un syndrome de l'intestin irritable [10]. Même si la prévalence exacte est difficile à estimer en l'absence d'examen complémentaires, l'HSG semble plus fréquente que la maladie cœliaque.

■ Physiopathologie

La physiopathologie de l'HSG reste imprécise, probablement parce qu'il

existe plusieurs diagnostics différentiels ou sous-entités regroupés sous ce terme (**fig. 1**).

Il est en effet possible que les carbohydrates, les *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols* (FODMAPs), dont le blé fait partie, soient responsables de la symptomatologie, notamment digestive. En effet, il y a plusieurs années, une étude australienne avait mis en évidence que chez des patients adultes présentant un syndrome de l'intestin irritable (définis par les critères de Rome III) et répondant aux critères diagnostiques d'une HSG, les symptômes n'étaient pas dus à l'ingestion de gluten mais à la consommation de quantités importantes de FODMAPs [11]. En effet, chez ces patients, la mise en place d'un régime pauvre en FODMAPs améliorait les symptômes digestifs. L'introduction en double aveugle de 2 g, 16 g de gluten ou d'un placebo pendant une semaine, avec réalisation d'une étude en *cross-over*, ne permettait pas de mettre en évidence de différences significatives en termes de symptômes digestifs dans les trois groupes. Ainsi, pour les auteurs, ces patients présentaient avant tout un syndrome de l'intestin irritable.

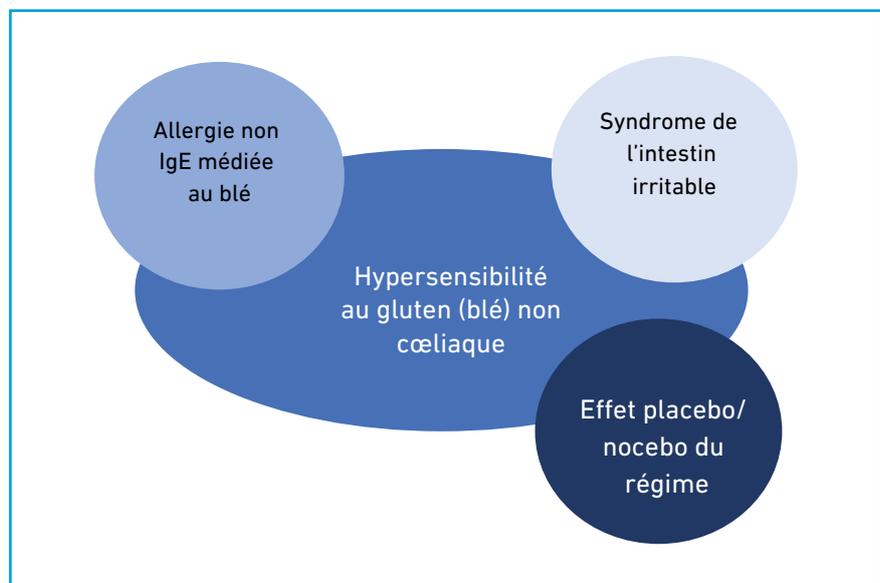


Fig. 1 : L'hypersensibilité au gluten (blé) non cœliaque, une entité difficile à individualiser.

I Revues générales

La présence d'un taux important de FODMAPs dans les céréales, dont le blé, était responsable des troubles digestifs présentés. Les critères de sélection des patients de cette étude étaient cependant discutables (exclusion des patients avec une histologie retrouvant une lymphocytose intra-épithéliale) et les FODMAPs ne pouvaient expliquer les troubles extra-digestifs décrits dans certains cas d'HSG.

Au sein des FODMAPs, les fructanes, principalement contenus dans le blé, le seigle et l'orge mais aussi dans certains légumes comme les artichauts, les oignons et certains fruits comme la pastèque, pourraient être responsables des symptômes d'HSG. Skodje *et al.* ont randomisé en double aveugle 59 adultes présentant une HSG pour recevoir en *cross-over* par période d'une semaine, soit un placebo, soit 5,7 g de gluten ou 2,1 g de fructanes. Les patients étaient majoritairement plus symptomatiques sur les périodes où ils consommaient des fructanes par rapport au placebo et au gluten [12].

D'autres composants comme les Amylase-Trypsin Inhibitors (ATIs), des protéines dérivées des plantes qui ont pour rôle d'inhiber les enzymes des parasites communs du blé, pourraient être responsables de l'HSG. Elles représentent 2 à 4 % des protéines du blé moderne. L'expression de ces protéines est variable selon le type de méthode de culture. Elles induisent une réaction immunitaire activant les *Toll-like Réceptors 4*, conduisant aux relargages de cytokines pro-inflammatoires [13]. 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.

Par ailleurs, 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 cepen-

danter 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'allergies alimentaires dans l'enfance et de maladies atopiques 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 [6]. D'autres investigations sont encore nécessaires sur ce sujet.

Enfin, un effet placebo-nocebo du régime sans gluten n'est pas à exclure. 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 [6-11].

POINTS FORTS

- L'HSG répond à une définition précise mais l'absence de marqueur biologique spécifique rend le diagnostic difficile.
- L'HSG semble regrouper plusieurs sous-entités. Dans de nombreux cas, l'effet placebo et nocebo du régime est à prendre en compte, notamment chez l'adolescent.
- Chez certains enfants, la symptomatologie évoque avant tout un syndrome de l'intestin irritable, un régime pauvre en FODMAPs améliore alors les symptômes.
- Le terrain atopique fréquemment retrouvé et la rapidité d'apparition des symptômes après l'ingestion de gluten peut faire également discuter une forme d'allergie au blé non IgE médiée.
- En pratique, l'échec d'un régime pauvre en FODMAPs conduit à la prescription d'un régime sans gluten strict pendant 6 semaines, avant la réintroduction progressive de petites quantités de gluten jusqu'à un seuil de tolérance.
- Idéalement, l'efficacité d'un régime sans gluten devrait être évaluée par un test de réintroduction en double-aveugle, placebo/contrôle, sur une période d'une semaine avec étude en *cross-over*.

■ Prise en charge

En l'absence de critères diagnostiques bien définis, un enfant présentant des troubles digestifs répondant à la définition d'une HSG doit être considéré comme souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable jusqu'à preuve du contraire. Il paraît donc licite, dans un premier temps, de proposer un régime pauvre en FODMAPs établi par un diététicien pendant 4 à 6 semaines (**tableau I**). En cas d'échec, un régime sans gluten strict peut être mis en place pour une durée de 6 semaines.

Les nouveaux critères de Salerno préconisent, en cas d'efficacité du régime sans gluten, de réaliser à l'issue de ces 6 semaines, une réintroduction en double aveugle, soit d'une capsule contenant du gluten, soit d'une capsule contenant un placebo sur une période d'une semaine, de reprendre un régime sans gluten pendant une semaine puis d'intervertir les capsules sur la semaine

FODMAP	Fructose	Lactose	Oligosaccharides	Polyols
Aliments riches en FODMAPs	<ul style="list-style-type: none"> ● Pomme, poire, pêche, mangue ● Miel ● Jus de fruit 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lait ● Yaourt ● Fromages fondus, Ricotta 	<ul style="list-style-type: none"> ● Artichaut, asperge, choux, ail, oignon ● Blé et orge ● Lentilles, haricots 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pomme, abricot, litchi, pastèque ● Avocat ● Sorbitol
Aliments pauvres en FODMAPs	<ul style="list-style-type: none"> ● Banane, agrumes, raisin, fraise... 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lait sans lactose ● Camembert, brie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Carotte, céleri, haricots verts 	<ul style="list-style-type: none"> ● Banane, raisin, agrumes, kiwi

Tableau I: Régime pauvre en FODMAPs.

suivante. L'intensité des symptômes est jugée à partir d'une échelle numérique s'échelonnant de 1 à 10. Un régime sans gluten est jugé efficace s'il permet une diminution de l'intensité des symptômes d'au moins 30 % [14].

En pratique, ce test d'exclusion-réintroduction très informatif est difficile à réaliser. Donc en cas d'amélioration des symptômes sous régime sans gluten, des petites quantités de gluten doivent être réintroduites, idéalement en aveugle, progressivement, jusqu'à une quantité maximale tolérée. Il est nécessaire de réévaluer régulièrement les patients pour éviter un régime contraignant, onéreux et potentiellement inutile de façon prolongée.

Conclusion

En 2023, l'HSB est une entité qui reste floue en l'absence de marqueur biologique spécifique. Après avoir éliminé une maladie cœliaque et une allergie IgE médiée au blé, un certain nombre d'enfants, améliorés par le retrait du gluten de l'alimentation, présentent en fait un syndrome de l'intestin irritable et répondent avant tout à un régime appauvri en FODMAPs, dont le blé fait partie. L'exclusion stricte du gluten ne doit être envisagée qu'en cas d'échec de ce premier régime, sur une période initialement limitée à 6 semaines, au-delà

de laquelle des petites quantités de blé seront réintroduites, jusqu'à une quantité maximale tolérée. Tout régime d'éviction prolongé doit être évité, il est nécessaire de tenter régulièrement la réintroduction de petites quantités de blé.

BIBLIOGRAPHIE

1. ELLIS A, LINAKER BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet*, 1978;1:1358-1359.
2. SAPONE A, BAI JC, BONAZ B *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*, 2012;10:13.
3. LUDVIGSSON JF, LEFFLER DA, BAI JC *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2013;62:43-52.
4. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.* European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:141-157.
5. FRANCAVILLA R, CRISTOFORI CASTELLANETA S *et al.* Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*, 2014;164:463-467.
6. CARROCCIO A, MANSUETO P, D'ALCAMO A *et al.* Non-coeliac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol*, 2013;108:1845-1852.
7. CARROCCIO A, GIANNONE G, MANSUETO P *et al.* Duodenal and Rectal Mucosa Inflammation in Patients With Non-coeliac Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019;17:682-690.
8. 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.
9. TANPOWONG P, INGHAM TR, LAMPISHIRE PK *et al.* Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child*, 2012;97:12-6.
10. CARROCCIO A, GIAMBALVO O, BLASCA F *et al.* Self-Reported Non-Celiac Wheat Sensitivity in High School Students: Demographic and Clinical Characteristics. *Nutrients*, 2017;9:771.
11. BIESIEKERSKI JR, PETERS SL, NEWNHAM ED *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*, 2013;145:320-328.
12. SKODJE GI, SARNA VK, MINELLE IH *et al.* Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 2018;154:529-539.
13. 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.
14. LEONARD MM, SAPONE A, CATASSI C *et al.* Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA*, 2017;318:647-656.

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