

Allergologie-immunologie clinique

Sensibilité au blé non cœliaque – la fin d'un mythe?

Dr CAMILLO RIBI^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 16-7

La provocation alimentaire en double aveugle chez des sujets atteints d'un syndrome de l'intestin irritable (IBS) et indiquant une sensibilité au gluten a objectivé des individus sans maladie cœliaque (MC) clairement aggravés par le blé. Les symptômes déclenchés n'étaient pas seulement digestifs, mais aussi de la fatigue et des troubles de la concentration. De nouvelles études chez ces sujets démontrent une activation du système immunitaire par les protéines de blé, avec augmentation de la perméabilité intestinale et recrutement de cellules inflammatoires dans la muqueuse. Des marqueurs d'altération de la barrière intestinale et d'activation immunitaire sont retrouvés dans le sang de sujets sensibles exposés au blé. D'autres études sont nécessaires pour mieux caractériser ce syndrome et le différencier de l'IBS et de formes frustes de MC.

Non-celiac wheat sensitivity – growing evidence for a wheat-dependent immune-mediated disease

These past years, double-blinded placebo controlled food challenges in subjects with irritable bowel syndrome (IBS) reporting sensitivity to gluten have identified a group of individuals without celiac disease (CD) in whom symptoms were clearly aggravated by wheat. Not only did the exposure to wheat trigger intestinal symptoms, but also frequently fatigue and a sensation of foggy mind. Recent studies in mice and sensitive subjects suggest an immune activation by various wheat proteins, with a rapid increase of intestinal mucosal permeability and recruitment of intraepithelial lymphocytes. Moreover, markers of epithelial damage and immune activation are increased in the peripheral blood of wheat-sensitive subjects upon challenge, and decrease under gluten-free diet. Larger studies are needed to better characterize this entity and to distinguish it from food-aggravated IBS and a «forme fruste» of CD.

INTRODUCTION

Durant cette dernière décennie, le praticien a dû faire face à un nombre croissant d'adultes souffrant d'inconfort abdominal, de troubles du transit et de symptômes généraux comme fatigue et troubles de la concentration, mis en relation avec la consommation d'aliments contenant du gluten. En dehors du poids que ces patients apportent à l'effet néfaste de la consommation de gluten, il est difficile de les distinguer du nombre important de sujets atteints d'un syndrome de l'intestin irritable (IBS). En effet, près de deux tiers des patients souffrant d'IBS indiquent que les symptômes sont déclenchés ou aggravés par la consommation de certains aliments. Il convient alors d'écarter chez ces patients une maladie cœliaque – une tâche délicate en cas de régime sans gluten déjà

en place – et de laisser le patient poursuivre son régime d'éviction, compte-tenu du bénéfice subjectif franc. L'existence de pathologies induites par la consommation de blé chez des patients non cœliaques ne date pas d'hier: des cas souffrant surtout de symptômes digestifs sont rapportés depuis une quarantaine d'années, sans preuves solides en faveur d'un lien de cause à effet.^{1,2} Le scepticisme sur un effet nocif du blé chez les sujets non atteints de maladie cœliaque est également nourri par le boom du «sans-gluten», propagé par les naturopathes, les médias, certains VIP et une branche de l'industrie alimentaire en pleine expansion. Or, de récentes études apportent des arguments scientifiques en faveur de l'existence d'un groupe de sujets non atteints de maladie cœliaque ou d'allergie alimentaire, mais souffrant de pathologies liées à la consommation de blé ou de céréales apparentées.

LA SENSIBILITÉ AU BLÉ NON CŒLIAQUE

Tout d'abord, il convient d'abandonner l'ancien terme d'entéropathie sensible au gluten non cœliaque et de parler de sensibilité au blé non cœliaque (SBNC), puisqu'il apparaît que ce syndrome ne comprend pas seulement des symptômes digestifs et qu'il ne semble pas uniquement occasionné par la consommation de gluten, mais également par d'autres protéines du blé. En effet, le gluten semble jouer un rôle primordial dans des modèles murins et chez certains patients sensibles au blé, mais d'autres protéines céréalières sont capables de déclencher une réponse immune. Le gluten constitue aujourd'hui environ 80% de la teneur en protéines du blé, les 20% restant comprenant plus de 1000 protéines diverses. Parmi elles, les inhibiteurs de l' α -amylase/trypsine (ATI), les inhibiteurs des sérines protéinases (serpines), les agglutinines (lectines) et la thiorédoxine entre autres ont démontré un potentiel d'activation immune. Les ATI en particulier sont des protéines de défense du grain de blé, capables d'activer les récepteurs TLR-4 (toll-like receptor 4) de cellules présentatrices d'antigènes chez l'homme et la souris.³ Des études récentes soutiennent que les sujets sensibles au blé ne souffrent pas seulement sur le plan digestif, mais peuvent également présenter une altération des fonctions cognitives ou des symptômes psychiatriques induits par la consommation de cet aliment.⁴

Le terme SBNC permet essentiellement une description clinique de patients souffrant de troubles exacerbés à la consommation de blé, après avoir exclu une maladie cœliaque et une allergie IgE-médiée aux protéines de blé. Comme déjà indiqué, les limites de la SBNC avec l'IBS sont très floues, car dans ce dernier, la consommation d'aliments riches en sucres fermentables (FODMAP) est un facteur aggravant avéré, et le blé fait

^a Service d'immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne
camillo.ribi@chuv.ch

partie de ces aliments. Néanmoins, des études récentes pratiquées en double aveugle ont réussi à déterminer un sous-groupe de patients taxé d'IBS qui est clairement aggravé par la consommation de protéines de blé.^{5,6} L'étude de Di Sabatino a démontré qu'une petite dose de gluten et une exposition régulière sur une semaine suffisait pour induire des symptômes chez les sujets sensibles. D'un autre côté, la preuve d'une sensibilité au gluten n'a pu être apportée que dans un groupe restreint au sein d'un collectif de patients souffrant d'IBS et indiquant une aggravation des symptômes à la consommation de blé.⁶

HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les choses deviennent plus délicates quand on s'intéresse à la physiopathologie de la SBNC. Dans une élégante étude sur 36 patients atteints d'un IBS, chez lesquels une maladie cœliaque avait préalablement été exclue par des biopsies duodénales, un test de provocation a été effectué par l'application de divers aliments par un endoscope directement sur la muqueuse duodénale.⁷ Les solutions appliquées contenaient soit un tampon neutre, soit du lait, du blé, des levures ou du soya. Une injection intraveineuse de fluorescéine était ensuite administrée et l'intégrité de la muqueuse duodénale évaluée à 30 minutes à l'endroit de l'application de la solution à l'aide d'une imagerie par microscopie confocale (MCF). Chez 22 des 36 sujets, la MCF documentait une altération nette de la barrière intestinale après application d'un aliment. Le principal aliment responsable de réaction était le blé, occasionnant une augmentation de la perméabilité intestinale et un recrutement de lymphocyte intra-épithéliaux chez 13 patients sur 22. Ceci était corroboré par des biopsies effectuées à l'endroit de la réaction. Chez les patients ayant réagi au test de provocation, un régime d'éviction de l'aliment en cause diminuait les symptômes digestifs de l'ordre de 70%, tandis qu'aucune différence en termes de plaintes n'était observée chez ceux qui n'avaient pas montré d'altération visualisée par MCF. L'accumulation rapide de lymphocytes intra-épithéliaux chez les patients sensibles au blé suggère une activation du système immunitaire inné.⁷ Comme indiqué plus haut, d'autres protéines du blé en dehors du gluten ont démontré un potentiel d'activation immunitaire. Elles semblent capables d'activer le système immunitaire par l'intermédiaire de TLR, donc sans être restreintes par une reconnaissance par le HLA (antigène des leucocytes humains).³ Ceci contraste avec la physiopathologie de la maladie cœliaque, dans laquelle des peptides dérivés du gluten sont présentés par l'intermédiaire d'un complexe d'histocompatibilité majeur HLA-DQ2 ou DQ8 et induisent une réponse lymphocytaire spécifique. Une étude, publiée il y a quelques mois, a recherché des marqueurs d'activation immunitaire ou de dommage intestinal dans le sérum de patients souffrant de SBNC et chez des contrôles atteints de maladie cœliaque ou sains.⁸ Le groupe SBNC montrait une élévation des taux sériques de CD14 soluble (un marqueur non spécifique d'activation macrocytaire), de protéine liant les lipopolysaccharides (LPS-binding protein) et d'anticorps contre LPS bactériens et flagelline, reflétant une activation immunitaire. Par ailleurs, le taux d'une protéine de liaison aux acides gras (fatty acid-binding protein 2, FABP2 – exprimée dans le cytoplasme des entérocytes) était significativement élevé chez les patients avec SBNC, suggérant une lésion de l'épithélium intestinal. Les taux de FABP2 corrôlaient avec les paramètres

immunologiques susmentionnés et diminuaient de manière significative chez les individus avec SBNC, une fois une éviction du blé en place.⁸ Il reste à déterminer si ces biomarqueurs pourraient s'avérer utiles en routine pour permettre de discerner les sujets sensibles au blé (ou à d'autres aliments) et apprécier la réponse au régime d'éviction.

CONCLUSIONS

Les résultats des études menées ces dernières années chez des sujets souffrant de troubles principalement digestifs taxés d'IBS et indiquant une sensibilité au blé suggèrent qu'un sous-groupe présente bel et bien une SBNC. Chez ces individus, la consommation de blé provoque de manière rapide non seulement des symptômes subjectifs, mais également des altérations objectives, bien que subtiles. Les symptômes occasionnés ne se limitent pas à la sphère digestive, mais comprennent des plaintes générales telles que fatigue, troubles de la concentration, douleurs musculosquelettiques entre autres. Des études plus approfondies chez ces sujets devraient permettre de mieux cerner quels sont les ingrédients du blé capables d'induire une réponse immunitaire, si d'autres facteurs contribuent à la physiopathologie (par exemple, prédisposition génétique ou altération du microbiome) et si les manifestations extradiigestives occasionnées par la consommation de blé peuvent être objectivées.

Conflit d'intérêts : L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il existe un groupe de patients sans maladie cœliaque chez lesquels la consommation de blé occasionne une activation immunitaire et des symptômes digestifs et généraux (fatigue, obnubilation e.a.)
- Les sujets atteints s'améliorent sous un régime sans gluten, qu'ils ont souvent déjà entamé de leur propre chef
- En dehors d'une provocation au blé en double aveugle sur ≥ 1 semaine – difficilement réalisable en pratique – il n'existe actuellement pas de moyen pour mettre en évidence une sensibilité au blé non cœliaque, qui reste un diagnostic d'exclusion

1 Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson R, Cooke WT. Proceedings: chronic diarrhoea and gluten sensitivity. *Gut* 1976;17:398.

2 Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1:1358-9.

3 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;209:2395-408.

4 Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity – an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1104-12.

5 Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14;quiz 15.

6 Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1604-12:e3.

7 Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1012-20:e4.

8 Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016; epub ahead of print.

* à lire

** à lire absolument