



Hypersensibilité à la farine de blé sans maladie coeliaque : exploration d'une nouvelle entité par test d'introduction en double aveugle

Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al.

Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. Am J Gastroenterol 2012;107:1898-906; quiz 1907.

Cet article a pour but d'individualiser une nouvelle entité qui serait une hypersensibilité au gluten sans les critères de la maladie coeliaque, **dans une pathologie digestive qui est le syndrome du côlon irritable (SCI)**.

Méthodologie

Les critères d'inclusion dans cette étude sont au nombre de 6 :

- ▶ syndrome du côlon irritable. Les patients satisfont aux critères de Rome II ;
- ▶ la muqueuse duodénale ne présente pas d'atrophie villositaire ;
- ▶ il n'y a pas d'IgA anti transglutaminase et anti-endomysium ;
- ▶ des prick-tests et la recherche d'IgE spécifiques à la farine de blé sont négatifs ;
- ▶ les symptômes disparaissent sous éviction de gluten et réapparaissent à un test de provocation oral en double aveugle (TPO DA) ;
- ▶ l'étude ne prend en compte que des adultes (âge > 18 ans). Ils sont suivis au moins depuis 8 mois après le diagnostic du SCI et ont consulté plus de 2 fois pendant cette période. Les critères d'exclusion sont le déficit en IgA, un régime sans gluten institué par le patient, l'absence de TPO DA.

La biologie comporte outre les anticorps précités, un typage HLA-DQ, et souvent un test d'activation des basophiles en cytofluorométrie (CD63+). Le critère de positivité est un pourcentage de basophiles activés triple de celui du témoin négatif. Si le pourcentage de basophiles activés dans le témoin négatif est en dessous de 2,5 %, le test est considéré positif à 5 %. La reproductibilité intra-essai est de 2,5 % et inter-essai de 6,8 %. La reproductibilité du test chez les patients est excellente (coefficient de corrélation 0,92).

La biopsie duodénale bénéficie de la numération des lymphocytes intra-épithéliaux (normalement inférieur à 25 LIE / 100 entérocytes) et des éosinophiles (normalement inférieure à 60 EoS / 10 champs de grossissement 400).

La biopsie de muqueuse colique bénéficie de la numération des LIE ($N < 7$) et des éosinophiles intra-épithéliaux ($N < 4$) et dans la *lamina propria* (< 9).

Au début de l'étude, un régime avec 30 g de farine de blé/jour est prescrit pendant 2 à 4 semaines. Puis le régime sans gluten, sans lait, sans chocolat, sans œufs, sans tomates est mis en place.

Le TPO DA introduit à domicile deux lots dont chacun dure 2 semaines, séparés par une période de « wash-out » d'une semaine. Les patients tiennent à jour une échelle analogique de sévérité. Le TPO à la farine de blé utilise 13 grammes de farine (équivalent environ à 20 grammes de pain) sous forme de 12 capsules prises en 3 x 4 à distance des repas.



Un TPO DA au lait sans lactose est également pratiqué de la même façon, à distance de 4 semaines du test à la farine de blé, quand le score de sévérité pendant l'éviction est bas (< 10). 6 grammes de protéines de lait (équivalent environ à 200 mL de lait de vache) sont données en 6 capsules quotidiennes (3 x 2) à distance des repas.

Les TPO sont suspendus si le score analogique dépasse 30 pendant 2 jours consécutifs.

Deux groupes contrôle sont étudiés : l'un est composé de patient ayant un SCI mais dont le TPO DA à la farine de blé est resté négatif. Le second est constitué de 50 patients ayant une maladie coeliaque (MC).

Résultats

920 patients avec SCI sont étudiés. Aucun patient n'a réagi au placebo.

276 SCI (30 %) sont considérés porteurs d'une hypersensibilité au blé. Ils comportent 70 sujets avec hypersensibilité au blé isolée, et 206 sujets présentant de surcroît d'autres hypersensibilités alimentaires dont le lait. Les premiers ont des symptômes plus durables lors du challenge au blé que les seconds : ce sont les ballonnements, les douleurs abdominales, la modification de la consistance des selles. Ils apparaissent dès la 1^{re} semaine et s'intensifient dans la seconde semaine. La différence des scores entre ces patients sous farine de blé et sous placebo est hautement significative. Aucun TPO positif au blé ne s'accompagne d'une augmentation des index d'inflammation (VS, CRP, leucocytes...).

206 patients, soit la majorité, réagissent aussi au lait. 120 additionnent les œufs, et 112, la tomate.

Ces 276 patients ont une plus grande fréquence de maladies atopiques coexistantes et des antécédents d'allergie alimentaire de l'enfance.

- ▶ Maladies atopiques : 29 % (vs 8 % dans le groupe MC et 6 % dans le groupe contrôle SCI avec TPO négatifs) $p < 0,0001$
- ▶ Antécédents d'allergie alimentaire dans l'enfance : 18 % (vs 6 % dans le groupe MC et 4 % dans le groupe contrôle SCI) $p < 0,01$

De même, ils ont moins fréquemment des IgG et IgA anti-gliadine ($p < 0,001$) que les patients avec MC, mais beaucoup plus que les SCI avec TPO négatifs. Le TAB est souvent positif au blé (données précises non rapportées). Il est intéressant de noter que l'haplotype DQ2 ou DQ8 est présent chez 53 % des 276 patients avec hypersensibilité au blé (100 % des sujets MC).

Les sujets avec hypersensibilité à la farine de blé ont un nombre augmenté de LIE (comparé au groupe contrôle SCI aux TPO négatifs), ainsi qu'une éosinophilie augmentée tant au niveau duodénal que colique (60 % vs 3 %), des nodules lymphoïdes au niveau colique (vs 0 %) et les anomalies sont plus accentuées s'il y a hypersensibilité alimentaire multiple.

La discussion apporte en fait des éléments qui ne sont pas visualisés dans la section des résultats, en considérant séparément les 70 patients avec hypersensibilité au blé isolée, et les 206 avec hypersensibilité multiple.

Ce sont les premiers qui ont une grande fréquence de DQ2 ou DQ8. La lymphocytose duodénale est constante. Qui plus est, la recherche d'anticorps anti-endomysium dans le milieu de culture des biopsies duodénales est positive 1 fois sur 3. On peut donc estimer qu'ils sont des malades cœliaques en puissance, d'autant plus que cette évolution a déjà été observée par les auteurs.



Les patients les plus nombreux (206/276) ont une hypersensibilité multiple et se rapprochent des sujets allergiques bien que (écrivent les auteurs) les tests IgE spécifiques restent négatifs.

Commentaire

Cette étude extrêmement intéressante pour les gastro-entérologues comme pour les allergologues mérite une discussion sur quelques points.

Il est effectivement dommage que les TPO n'aient pas été pratiqués avec du gluten. En effet, en testant la farine on teste également les allergènes hydrosolubles et, s'il y a allergie alimentaire IgE dépendante le TPO a pu être positif à cause de ces allergènes et non pas à cause du gluten.

On regrette vivement que les données concernant les 276 patients n'aient pas fait l'objet d'une analyse discriminative dans les groupes hypersensibilité isolée au blé et hypersensibilité alimentaire multiple. Les résultats précis des TAB ne sont pas non plus rapportés.

Il paraît très vraisemblable que les 70 patients (soit 25,4 % des sujets avec syndrome du côlon irritable et TPO positif à la farine de blé seule) **représentant 7,6 % de l'ensemble syndrome du côlon irritable**, sont des malades cœliaques « en puissance ». Du reste, les auteurs signalent une étude antérieure montrant que des patients ayant des anticorps anti-endomysium dans le surnageant des cultures développent ultérieurement une atrophie villositaire.

Le second groupe plus important avec hypersensibilités alimentaires multiples est, de l'avis de l'allergologue, un continuum d'allergies alimentaires. On ne peut affirmer qu'il n'y a pas d'IgE sans des tests plus poussés aux différentes fractions de farine de blé (comme ceux qui sont pratiqués dans les études de recherche du groupe de S. Denery, INRA Nantes). Les tests dont il est fait état s'adressent à la fraction hydrosoluble de la farine de blé et la fraction éthanol soluble (le gluten naturel), par sérologie habituelle (Immunocap ThermoFisher®, techniques ELISA), et test d'activation des basophiles. Il est possible que la sensibilisation IgE dépendante soit dirigée contre des épitopes « enterrés » inaccessibles aux IgE lorsqu'on utilise ces techniques. L'exploration de tels patients par immunoblot, offrant les épitopes « enterrés » par la dénaturation des protéines qui dépend de cette technique, serait nécessaire.

Cette étude déjà fouillée révèle deux groupes de pathologies différentes (hypersensibilité isolée à la farine de blé, et hypersensibilité alimentaire multiple). Il ne nous semble pas que l'on soit en droit de souscrire à l'intention des auteurs visant à individualiser une nouvelle entité...

Quoiqu'il en soit, cette étude renouvelle profondément l'abord du syndrome du côlon irritable, qui est un grand oublié des préoccupations allergologiques visant à l'identification des allergies alimentaires gastro-intestinales.

Pr Denise-Anne Moneret-Vautrin
Faculté de Médecine de Nancy
Université de Lorraine

Pr Sandra Denery Papini
UR 1268 BIA Equipe Allergie
INRA Nantes

Lien d'intérêt : aucun