



L'intolérance au gluten : une nouvelle entité clinique en dehors de la maladie Cœliaque Étude comparative à partir de tests biologiques

R-A. Mussi¹, S. Loap², R. Jaeger³, F. Gigon⁴ et C. Lieners⁵

¹ Centre Médical, 120 bd du Montparnasse 75014 Paris E-mail : rmussi@libertysurf.fr

² Nutri Science Clinic : 174 Bd Haussmann 75008 Paris : suvaloap@gmail.com

³ Service Gyneco-Obstétrique Hôpital Nord Parisien 95200 Sarcelles : rjgyneco@wanadoo.fr

⁴ Service Interuniversitaire Médecine Préventive Université Paris V Descartes 75005 Paris.

⁵ Evomed Luxembourg L-9834 Holzthum.

EN RÉSUMÉ

■ Les allergies de type III, communément appelées intolérances alimentaires, semblent actuellement assez mal définies voire controversées dans le milieu médical. L'intolérance partielle au gluten est l'une des plus fréquentes d'entre elles. Elle doit être définitivement distinguée de la maladie cœliaque, une maladie auto-immune, dont la prévalence est estimée entre 0,3 à 2% en Europe. Le diagnostic de l'intolérance partielle au gluten n'est pas établi, les tests sérologiques faisant actuellement défaut.

Dans l'étude présentée ici, qui inclut 744 patients souffrant de diverses pathologies chroniques, nous avons comparé un test sérologique commercialisé de technologie ELISA, mesurant les réactions d'anticorps IgG au gluten, avec les tests classiques de sérologie gluten pratiqués par les laboratoires spécialisés.

Avec la méthode ELISA, plus de 50% des patients ont été testés positifs au gluten. 208 patients ont été testés avec les

deux méthodes. 112 d'entre eux étaient positifs au test ELISA alors que seulement quatre patients ont réagi positivement aux tests sérologiques classiques (IgA anti-transglutaminase et anti-endomysium, IgG anti-transglutaminase et anti-gliadine). Ainsi 96% des réponses positives au test ELISA demeurent négatives avec les tests sérologiques classiques. Ces derniers ne réagiraient positivement qu'en cas de maladie cœliaque ou d'une d'intolérance sévère au gluten proche de cette maladie.

Pourtant, une majorité de patients testés positifs au gluten par le test ELISA, et ayant exclu le gluten de leur alimentation, ont montré une nette amélioration clinique de leurs symptômes. Ces résultats démontrent qu'entre la maladie cœliaque et la normalité (définie par la négativité à tous les tests sérologiques classiques), il existe bien un état intermédiaire que l'on peut qualifier d'intolérance partielle au gluten ou de sensibilité non-cœliaque au gluten (SNCG)

Introduction

L'immuno-nutrition est un nouveau champ de la nutrition, basé sur la sensibilité de notre organisme à certains aliments [Boyce JA, 2010]. Les bienfaits ou méfaits de notre alimentation dépendent de notre système immunitaire. Le concept d'intolérances alimentaires est directement associé à ce nouveau domaine de la médecine. Il faudrait en fait savoir se nourrir selon son immunité, certains aliments n'étant pas bien acceptés car mal tolérés par notre système immunitaire [Sampson



Figure 1: Cellules entérocytaires plissées de la muqueuse duodénale saine. (Coloration hématoxyline et éosine).

HA, 2001]. En fait, tout aliment pénétrant dans l'organisme est un élément étranger qui va faire l'objet d'un contrôle strict par le système immunitaire tout au long de la muqueuse intestinale de l'intestin grêle (250 m² de surface d'échange et contenant 80 % de nos cellules immunitaires). Cette muqueuse ou barrière intestinale, face à l'agression de certains aliments immunologiquement mal tolérés, dont le gluten pour certains patients, est l'objet de multiples réactions locales inflammatoires [Shanahan F, 2005 ; Isolauri E, 2004].

Une perturbation de l'équilibre de la flore intestinale ou dysbiose en résulte. Cette dysbiose rend la muqueuse intestinale poreuse et la barrière perméable, ce que l'on connaît sous le terme anglo-saxon de « leaky gut syndrome » [Caffarelli C, 1993 ; Heyman M 2005]. Cet état dysbiotique et cet intestin poreux

ABRÉVIATIONS

IBS : syndrome du colon irritable
IBS : Irritable bowel syndrome

MC : Maladie cœliaque
CD : Celiac disease

IPG : Intolérance partielle au gluten
PGI : Partial gluten intolerance

SNCG : Sensibilité non-cœliaque au gluten
NCGS : Non-celiac gluten sensitivity



sont à l'origine du passage de macromolécules indésirables et des toxines vers le courant sanguin. Le blé, et son constituant protéique le gluten, est un des aliments le plus susceptible de créer cette réaction immuno-inflammatoire de la muqueuse intestinale. Des complexes immuns relevant des allergies de type III (interaction antigènes alimentaire-anticorps de type IgG) sont ainsi formés. Ces derniers vont se distribuer dans différents organes et perturber un certain nombre de fonctions et de métabolismes [Baumgart DC, 2002 ; Bjarnason I, 2009], selon un mécanisme non encore élucidé, et être à l'origine de nombreuses pathologies chroniques [Fasano A, 2005 ; Sapone A, 2011] (Tableau I). En allergologie, il est important de différencier [Johansson SG, 2004] les réactions allergiques de type I qui donnent des réactions immédiates, parfois explosives bien connues: prurit, gonflement des muqueuses, urticaire et rougeurs sur la peau, et plus graves encore l'œdème de Quincke et choc anaphylactique. Ces réactions, ou vraies allergies sont dépendantes des anticorps de type IgE. Ces allergies peuvent-être d'origine alimentaire mais aussi, et plus fréquemment, provenir d'autres origines (pollens, poussières acariens, latex et bien d'autres).

Ces allergies immédiates de type I doivent être différenciées [Kitts D, 2005], des réactions allergiques de type III, à complexes immuns, sans manifestations cliniques brutales comme c'est le cas dans les allergies de type I [Vanderhoof

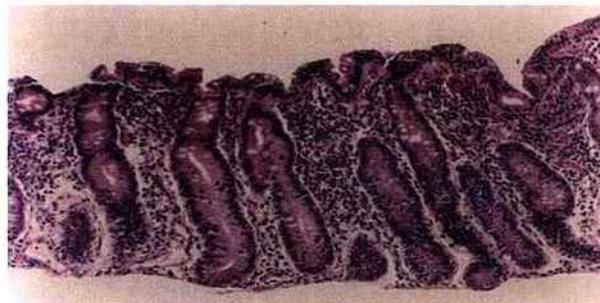


Figure 2: Maladie coeliaque : atrophie des villosités intestinales

JA, 1998]. Elles sont chronologiquement retardées, c'est-à-dire survenant entre 4h et 3 jours après la prise alimentaire [30]. On parlera donc ici plus volontiers d'intolérance alimentaire pour ces allergies à mécanisme retardé. Elles sont de type III, IgG dépendantes [Atkinson W, 2004 ; Kalliomaki MA, 2005 ; Zar S, 2005]. Les intolérances alimentaires ont été reconnues et décrites comme étant des réactions d'hypersensibilité à un ou plusieurs aliments de nature non-allergique, par opposition aux allergies immédiates de type I, IgE dépendantes [Johansson SG, 2004]. Ces intolérances alimentaires pourraient être à l'origine de nombreuses pathologies chroniques [Gaby AR, 1998]. L'une des plus fréquentes, avec l'intolérance au lait de vache et probablement à l'œuf, est certainement l'intolérance ou hypersensibilité au gluten.

PATHOLOGIES CHRONIQUES	SYMPTÔMES
<ul style="list-style-type: none"> - Le syndrome du côlon irritable [Isolauri E, 2004; Carroccio A, 2006] - Maladie de Crohn [Bentz S, 2010]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhées, constipation [Iacono G, 1998, Iacono G, 2006] et/ou alternances de diarrhées et constipations [Iacono G, 2006; Carroccio A, 2006] flatulences et ballonnements, spasmes abdominaux, colites.
<ul style="list-style-type: none"> - Les troubles du métabolisme lipidique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Obésité [Wilders-Truschnig, 2008], surpoids ou à l'inverse difficulté à prendre du poids (par malabsorption digestive).
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de fatigue chronique [group of the royal Australasian college of physicians: 2002] - Fibromyalgie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Asthénie et fatigue - Hypersensibilité neuro-musculo tendineuse
<ul style="list-style-type: none"> - Les céphalées et migraines [Alpay K, 2010] - Les pathologies oto-rhino-laryngologiques - Les affections respiratoires [Woods RK, 1998] - Certaines affections dermatologiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête uni et bilatéraux - Congestions naso-sinusiennes, sinusites et pseudo-sinusites - Asthme [Calderon TE, 2010] et toux chronique - Eczéma [Caffarelli C, 1993; Calderon TE, 2010] urticaire [Maurer M, 2003], peau sèche, acné, dermatite [Eysink PE, 1999], angio-œdème [Moneret-Vautrin DA 2003], vieillissement cutané
<ul style="list-style-type: none"> - Les pathologies de l'appareil locomoteur (musculaire, tendineuse et articulaire) dégénérative et inflammatoires [Mancardi DA, 2011]. - Ostéoporose 	<ul style="list-style-type: none"> - Myalgies, tendinites, arthralgies - Rhumatismes inflammatoires - Déminéralisation osseuse
<ul style="list-style-type: none"> - Certaines affections psychologiques : - Dépressions -Anorexie / boulimie - Autisme -Trouble du déficit de l'attention/ Hyperactivité ou TDAH [Pessler L.M, 2011; Ghuman JK, 2011] 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépressions [Parker G, 2002] et troubles du comportement : anorexie et boulimie (l'autisme et l'hyperactivité chez l'enfant pourraient être favorablement influencés par la prise en charge des intolérances alimentaires, avec notamment exclusion du gluten et/ou de la caséine du lait).
<ul style="list-style-type: none"> -Possiblement diverses maladies auto-immunes [Fasano A, 2004] dont la maladie de Hashimoto 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypothyroïdie

Tableau I. Différentes pathologies chroniques qui impliquent l'hypersensibilité de type III



L'intolérance au gluten est actuellement assimilée et confondue, pour la communauté scientifique, avec la maladie cœliaque (MC) [Fasano A, 2004 ; Green PH, 2000 ; Cellier C, 2000]. C'est une maladie auto-immune, à prédisposition génétique [Fasano A, 2005 ; Green PH, 2000 ; Lundin KE, 2012] avec une fréquence majorée de porteurs HLA-DQ2 et HLA DQ8 [Fasano A, 2005]. Elle est caractérisée par une atteinte de tout ou partie des villosités de l'intestin grêle (Fig. 2). Le gluten est un ensemble de protéines d'origine végétale retrouvées dans l'endosperme de certaines céréales. Il constitue avec l'amidon, la réserve énergétique de la graine. Il existe principalement deux types de protéines, les gluténines et les prolamines (la gliadine pour le blé, la sécaline pour le seigle, l'hordénine pour l'orge, l'avénine pour l'avoine). Les prolamines notamment la gliadine du blé sont fortement impliquées dans la MC [Jason A, 2003]. La prévalence selon les études les plus récentes montre que cette affection touche en Europe un patient sur 300, voire un patient sur 100 [Green PH, 2000 ; Mäki M, 2003 ; Walker-Smith JA, 1990]. Cette maladie est due à une intolérance totale au gluten. Il en résulte une malabsorption intestinale, des diarrhées chroniques, des carences alimentaires, des déficits en fer, en calcium, en vitamines du groupe B qui conduisent à des troubles de la croissance notamment chez l'enfant. Les malades cœliaques doivent donc s'abstenir à vie de consommer les produits contenant du gluten. La maladie cœliaque se diagnostique à partir des éléments sérologiques avec notamment la recherche d'anticorps spécifiques [Green PH, 2000 ; Rostom A, 2010 ; Van Der Windt DA, 2010], et sur les données histologiques obtenues à la biopsie de l'intestin grêle. Le seul traitement connu à ce jour de la MC reste de suivre un régime strict à vie excluant toute source de gluten dans l'alimentation (excipients de médicaments compris).

Les buts de cette étude :

- 1) Mettre en évidence l'existence d'une nouvelle entité clinique, l'intolérance partielle au gluten (IPG) ou hypersensibilité non cœliaque au gluten.
- 2) Définir la prévalence de cette intolérance partielle au gluten ou hypersensibilité non cœliaque au gluten au sein de la population étudiée.
- 3) Différencier cette intolérance partielle au gluten (IPG) ou hypersensibilité non cœliaque au gluten de la maladie cœliaque (MC).
- 4) Démontrer que cette intolérance partielle au gluten (IPG) ou hypersensibilité non cœliaque au gluten est un stade intermédiaire entre la maladie cœliaque et l'état dit de « normalité » qui concerne les patients asymptomatiques.
- 5) Souligner qu'actuellement les patients qui se plaignent notamment, mais pas exclusivement, de troubles intestinaux et qui se situent dans cet état « intermédiaire non défini », sont le plus souvent classés comme souffrant du syndrome du côlon irritable ou IBS (Irritable Bowel Syndrom) pour les anglo-saxons [Sapone A, 2011 ; Atkinson W, 2004 ; Verdu EF,

2009 ; Troncone R, 2011 ; MacDermott RP, 2007 ; Ortolani C, 2006 ; , Pastar Z, 2006 ; Ozdemir O, 2009 ; Shepherd SJ, 2008 ; Mawdley JE, 2005 ; Whitehead WE, 2002].

Matériel et méthodes

L'étude multicentrique (6 praticiens ont participé à cette étude) inclut 744 patients, hommes et femmes âgés entre 4 et 85 ans à majorité d'origine caucasienne. L'étude concernait des patients habitant majoritairement la région Paris-Ile de France.

Critères d'exclusion :

- Âge inférieur à 3 ans.
- Patients présentant une déficience en IgA.
- Patients présentant une gammopathie monoclonale à IgG.
- Patients présentant une auto-exclusion du gluten de leur alimentation.

L'étude a été réalisée en deux temps.

Une première phase incluant une série de 239 patients a été réalisée entre avril 2006 et janvier 2008. Ces patients souffraient de diverses pathologies chroniques à manifestations variées : digestive, O.R.L., dermatologique, respiratoire, rhumatologique, psychiatrique, de fatigue chronique et/ou de surpoids. Ces patients ont bénéficié du test Imupro 300 (technique ELISA) qui consistait en la recherche d'anticorps IgG dirigés contre 267 aliments.

Une deuxième phase incluant une série de 505 patients a été réalisée entre février 2008 et mai 2012. Les patients concernés par cette deuxième série présentaient les mêmes caractéristiques raciales, de sexe et d'âge que les patients de la première série. Ils souffraient des mêmes symptômes et/ou pathologies chroniques que les patients de la première série. Ces patients ont bénéficié du même test Imupro 300 qui consistait toujours en la recherche des anticorps IgG, dirigés cette fois contre 270 aliments (avec quelques modifications de certains aliments, mais aucun changement concernant le gluten).

La méthode :

Un test sérologique ELISA, le test Imupro 300 de conception allemande (Ridascreen de R-Biopharm, Darmstadt, Germany) [Bentz S, 2010 ; Wilders-Truschning, 2008 ; Alpay K, 2010 ; Volta U, 2012] a été utilisé dans cette étude. L'utilité clinique du dosage est d'établir un lien entre l'absorption de certains aliments et certains problèmes de santé, lien qui ne serait pas, d'un point de vue immuno-nutritionnel, clairement établi de nos jours. Il permet de mettre en évidence des allergies alimentaires à mécanisme d'apparition retardé que l'on qualifie plus simplement d'intolérances alimentaires. Ce test consiste en un prélèvement sanguin à jeun. Acheminé au laboratoire, le sérum du patient est introduit à l'aide d'une pipette dans chacun des puits correspondants aux protéines alimentaires



testées. L'incubation se fait à température ambiante. Pendant l'incubation des anticorps spécifiques IgG se fixent aux antigènes alimentaires. Ce test permet une recherche simple et rapide des intolérances en dosant, sur l'échantillon fourni, et pour chacun des aliments testés, la quantité réactive d'anticorps ou immunoglobulines IgG.

Les sous-classes d'IgG activement sécrétées lors des processus réactionnels inflammatoires en cas d'allergies alimentaires de type III à mécanisme retardé (tableau II), sont principalement les IgG1 et les IgG3, et plus faiblement les IgG2. Les IgG1 et les IgG3 sont en effet pro-inflammatoires car capables d'opsoniser l'antigène alimentaire, de favoriser la phagocytose et la stimulation du complément. Les IgG4 ne jouent pas de rôle en cas d'allergies alimentaires à retardement [Lieners C, 2012]. Le test employé dans le cadre de cette étude permet la mise en évidence de la présence de ces IgG.

L'intensité du type d'intolérance est proportionnelle à la quantité d'IgG mesurée pour chacun des 270 réactifs alimentaires. Plus grande est la quantité d'anticorps IgG détectée, et plus forte sera l'intolérance de notre système immunitaire vis-à-vis de l'aliment testé. Le résultat du dosage est rendu en microgrammes d'anticorps IgG par millilitre de sérum et classé selon quatre niveaux d'intolérances alimentaires en dehors du niveau 0 pour lequel aucune intolérance n'est reconnue (inférieur à 7,5 µg/ml). Le classement distingue donc quatre niveaux, de faible à très forte intolérance:

- Entre 0 et 7,49 µg/ml : niveau 0. Il n'y a pas d'intolérance reconnue.
- Entre 7,5 et 12,49 µg/ml : niveau 1. Il s'agit d'une intolérance positive mais faible.
- Entre 12,5 et 19,9 µg/ml : niveau 2. Il s'agit d'une intolérance positive classée modérée.
- Entre 20 et 49,9 µg/ml : niveau 3. Il s'agit d'une intolérance classée forte.

FONCTION	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Neutralisation	++	++	++	++
Opsonisation	+++	+	++	-
Sensibilisation des mastocytes	+	-	+	-
Activation du complément	++	+	+++	-
Transplacentaire	+	+	+	+
Diffusion extravasculaire	+++	+++	+++	+++
Concentration moyenne dans le sérum en mg/ml	9	3	1	0,5
Type de réaction	Type II	Type IV	Type III	Type I
Liaison aux cellules mononucléaires	++	(+)	+++	++
Liaison aux neutrophiles	+	-	+	-

Tableau II : Aperçu des caractéristiques des sous-classes IgG [Janeway CA, 2002]

- Pour des valeurs supérieures ou égales à 50 µg/ml : niveau 4. Il s'agit d'une intolérance très forte.

Les tests sérologiques classiques pratiqués, chez 106 des patients de l'étude, auprès des laboratoires spécialisés (Laboratoires Biomnis et Cerba pour plus de 90 % des tests) étaient basés sur la présence des anticorps suivants [Van Der Windt DA, 2010]:

- Les anticorps IgA et IgG anti-transglutaminase [Carroccio A, 2002].
- Les anticorps IgA anti-endomysium [Carroccio A, 2002].
- Les anticorps IgA et IgG anti-gliadine.

Par ailleurs, aucune biopsie de muqueuse intestinale n'a été effectuée pour étude histologique, ou recherche de l'expression de gènes.

Résultats

Le test, réunissant 744 patients d'avril 2006 à mai 2012 a permis de tester la présence d'intolérances sur 269 aliments. Notre étude ne tient compte que des résultats concernant le gluten.

Il faut préciser qu'un certain nombre de patients (assez faible en regard du grand nombre de patients inclus dans l'étude) ont présenté une intolérance isolée soit à l'avoine, soit au seigle, reconnues comme des céréales contenant du gluten, mais qui, étant négatifs pour le test spécifique du gluten, n'ont pas été comptabilisés comme réagissant positivement au gluten.

Le test ELISA d'intolérance au gluten :

397 patients sur les 744 inclus dans l'étude ont présenté une intolérance au gluten soit 53,36 %, ceci constituant une très forte fréquence même s'il s'agit d'une population présentant, avant le test, des symptômes et/ou des pathologies chroniques. Ce fort pourcentage de patients qui ignoraient tout de leur intolérance partielle ou hypersensibilité au gluten avant le test, est tout de même à comparer aux statistiques épidémiologiques admises qui établissent une prévalence, pour l'intolérance au gluten ou maladie cœliaque, dans la population générale, entre 0,5 et 2 % suivant les pays.

Dans la première phase de l'étude (2006 à 2008) concernant 239 patients, 106 ont été trouvés positifs au gluten (soit 44,35 %). La répartition de ces 106 patients selon les niveaux d'intolérance est la suivante : 20 patients au niveau 1, 52 patients au niveau 2, 22 patients au niveau 3 et 12 patients au niveau 4.

Dans la deuxième phase de l'étude (2008 à 2012) 291 patients étaient positifs au gluten (soit 57,6 %). La répartition de ces 291 patients selon les niveaux d'intolérance est la suivante : 100 au niveau 1, 87 au niveau 2, 75 au niveau 3, 29 au niveau 4. (Tableau III).

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Phase 1 (2006-2008)				
106/239	20	52	22	12
44,35%	8,37 %	21,75 %	9,20 %	5,02 %
Phase 2 (2008-2012)				
291/505	100	87	75	29
57,62%	19,80 %	17,22 %	14,85 %	5,74 %
TOTAL P1 + P2				
397/744	120	139	97	41
53,36%	16,13%	18,68%	13,03%	5,50%

Tableau III : Test ELISA : répartition des patients positifs au gluten selon les niveaux d'intolérance.

Les tests biologiques comparatifs :

Dans le deuxième volet de notre étude, une étude comparative a été réalisée entre le test Imupro et les tests classiques de sérologie gluten. 208 tests comparatifs ont pu être ainsi réalisés. Sur ces 208 tests de sérologie gluten effectués à la fois par le test Imupro et par les tests IgA/G anti-transglutaminase et anti-gliadine et IgA anti-endomysium, 112 se sont révélés être positifs au gluten selon le test Imupro (tous niveaux confondus) et quatre seulement se sont révélés positifs aux tests classiques réalisés (fig. 3). On en conclut donc que 108 patients retrouvés positifs au gluten par le test ELISA ne le sont pas par les tests sérologiques classiques: soit une discordance de 96,4 %. Il est utile d'ajouter, et selon toute logique, que les 96 patients négatifs au gluten au test Imupro étaient aussi négatifs aux tests sérologiques classiques.

La conclusion de ces résultats, surprenante à nos yeux est qu'un très faible pourcentage de patients (4 sur 112 soit seulement 3,6 %) détectés positifs au test Imupro [Kurppa K, 2009], ont été dépistés par les tests sérologiques classiques de détermination de la MC. Ce qui pose un vrai problème faisant l'objet de notre discussion.

Discussion

Les objectifs préalables au démarrage de l'étude étaient :
 - Reconnaître un état d'intolérance partielle ou d'hypersensibilité au gluten situé entre la normalité et la MC
 - Évaluer sa fréquence au sein d'une cohorte de 744 patients symptomatiques et/ou souffrant de pathologies chroniques à l'entrée dans l'étude, qui ont bénéficié du test.

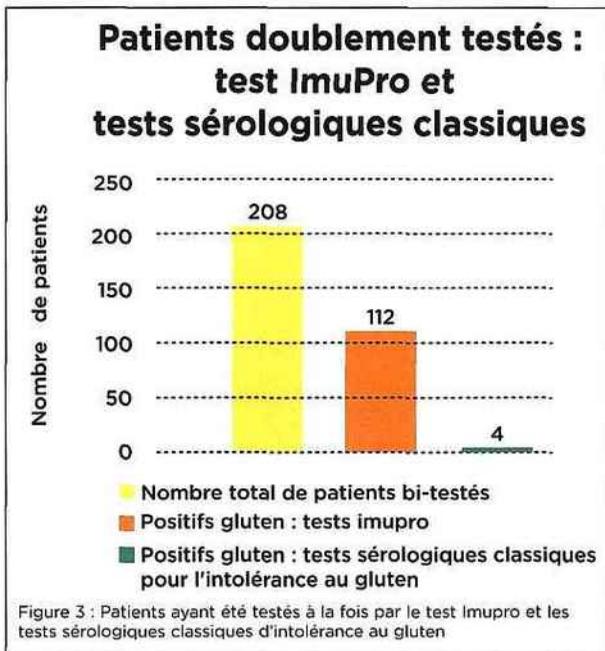
L'étude présentée ici concerne essentiellement le gluten et les céréales contenant du gluten, bien que 264 autres aliments et additifs alimentaires aient aussi été testés.

La première constatation de notre étude, qui, rappelons-le, concerne 744 patients au total, met en évidence la très forte préva-

lence retrouvée pour les anticorps IgG anti-gluten (test Imupro). En effet, sur ces 744 patients, 397 se sont révélés positifs au gluten (tous niveaux confondus) soit 53,36 % des cas, ce qui est considérable. Ce chiffre est très loin des 1 % en moyenne (de 0,3 à 2 % selon les études et populations étudiées), annoncés officiellement comme statistiques épidémiologiques de la MC dans la population générale, il faut le préciser.

En revanche, la prévalence des intolérances alimentaires non-cœliaques dans la littérature varie entre 2 et 30 % [Nelson M, 2008 ; Carroccio A, 2012] Le problème est, qu'actuellement en France et dans le monde, et d'un point de vue strictement nosologique, l'intolérance au gluten est fortement assimilée, sinon confondue à la maladie cœliaque. Des études récentes, dont celle de Carroccio [Carroccio A., 2012], mettent aussi clairement en évidence l'existence d'une entité clinique nouvelle qui correspond à une sensibilité au gluten qui est différente de la maladie cœliaque. Sur 920 patients inclus dans son étude, il retrouve 30 % (276/920) d'intolérance (ou hypersensibilité) au gluten, dont 7,6 % présentent une intolérance au gluten isolée et 22,4 % une intolérance associée à d'autres intolérances alimentaires.

La seconde constatation, fort troublante, issue de notre étude, c'est la comparaison entre les résultats sérologiques provenant du test Imupro, quant à la positivité des patients au gluten, et les résultats obtenus, pour la recherche des anticorps propres à la maladie cœliaque ceci concernant bien entendu la sous-population dans l'étude ayant bénéficiée des deux tests soit 112 patients. La discordance est majeure puisque plus de 96 % (108 sur 112) des patients présentant des anticorps IgG anti-gluten étaient négatifs aux tests sérologiques classiques pour la MC (anticorps IgA et IgG anti-gliadine et anti-transglutaminase pour la grande majorité des examens effectués).





Il semble donc y avoir un double problème concernant l'intolérance partielle au gluten en France. En premier lieu le défaut de sa détection mis en valeur par cette étude. Et en second lieu, bien que la fréquence constatée dans l'étude soit élevée, de son absence de reconnaissance comme entité clinique à part entière [Carroccio A, 2012].

Quelles sont les interrogations posées par cette étude :

La première concerne la pertinence de l'utilisation des IgG comme paramètre biologique pouvant définir, en cas d'élévation anormale, une réaction allergique retardée ou d'intolérance de type III. Il s'agit là d'une controverse qu'il faut tenter de clarifier.

En effet, pour certains dont une étude récente [Richard C, 2012], la formation d'anticorps IgG en réaction à une prise alimentaire, notamment du gluten, doit être considérée comme un processus physiologique. Les taux plus élevés d'IgG seraient proportionnels à la quantité absorbée de blé, donc de gluten.

Nos observations cliniques ne vont pas dans ce sens: les taux d'IgG peuvent certainement représenter une sécrétion physiologique, mais inférieurs à 7,5 µg/ml, soit le seuil de positivité du test Imupro. Les taux élevés (supérieurs à 7,5 µg/ml) dans notre étude (du niveau 1 au niveau 4 du test) sont retrouvés chez des patients indépendamment de la consommation excessive ou non de céréales contenant du gluten. Ces taux élevés correspondent à une hypersensibilité ou intolérance partielle au gluten, et non à un excès de consommation. Certains gros mangeurs au quotidien de pain, de pâtes ou de céréales contenant du gluten, ont des taux parfaitement physiologiques d'anticorps IgG contre le gluten. Ceci prouve bien que l'excès d'anticorps constaté au test correspond bien à un état d'intolérance ou d'hypersensibilité au gluten et non au fait du hasard.

Il est toutefois à noter que ces taux vont diminuer régulièrement, de façon progressive suite à une éviction du gluten de l'alimentation pour revenir à une norme dite physiologique (inférieure à 7,5 µg/ml)

Autre élément de controverse : les sous-classes d'IgG [67]

Ainsi pour certains, les IgG seraient donc des anticorps protecteurs, assurant davantage « une tolérance orale » plutôt qu'une réaction inflammatoire à l'origine d'une allergie retardée de type III [Kruszewski, J, 1994]. L'incompréhension et une partie de la discussion réside dans le fait que les IgG sont divisés en 4 sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3 [Barnes RM, 1995 ; Sewell WA, 2005] et les IgG4.

Les IgG4 sont physiologiquement liés à l'allergie de type I, IgE dépendante [Jönsson F, 2012 ; Jönsson F, 2011 ;

Ishikawa R, 2010]. Ils peuvent être considérés comme un véritable antidote aux IgE. En effet, l'IgG4 est considéré comme un anticorps bloquant face à une molécule d'IgE. Un rapport IgG4/IgE maximal explique une faible probabilité de réaction allergique [Aalberse RC, 2009 ; Aalberse RC, 2012]. La concentration d'IgG4 est environ 10 000 fois plus élevée que celle d'IgE. L'IgG4 peut ainsi se lier plus rapidement et fréquemment aux allergènes que l'IgE [Calderon TE, 2010 ; Lieners C, 2012]. Cependant les IgG4, en activant les mastocytes, ne peuvent permettre la sécrétion que d'environ 1 % d'histamine comparativement aux IgE. Ce n'est donc qu'en présence de très hautes concentrations d'IgG4 que les mastocytes pourraient sécréter des quantités d'histamine suffisantes pour déclencher des symptômes pseudo-allergiques, notamment chez les sujets ayant une activité enzymatique faible de la di-amino-oxidase (DAO) [Abbot Grace M.D. ; Lieners C].

Les IgG4 ne sont effectivement pas concernés par la réaction allergique retardée de type III pour les raisons suivantes: l'IgG4, via la sécrétion préalable d'interleukines, majoritairement d'IL-10, n'opsonise pas l'antigène et n'active pas le complément [Janeway CA, 2002 ; Van der Zee JS, 1986]. Il n'est donc pas capable d'activer les phagocytes à détruire le complexe antigène-IgG4, et de déclencher une réaction inflammatoire, préalables nécessaires à la survenue d'une allergie retardée de type 3.

L'IgG4 ne peut pas être considéré comme un anticorps inflammatoire. Il ne peut donc pas générer des processus inflammatoires chroniques [Lieners C, 2012]. L'IgG4 possède au contraire des propriétés anti-inflammatoires et protectrices, ces dernières recherchées dans les techniques de désensibilisation utilisées en allergologie.

Les IgG1, IgG2 et IgG3 à l'inverse, ont des propriétés opsonisantes et de stimulation du complément nécessaires à la réponse inflammatoire, via la formation d'interleukines pro-inflammatoires IL-12 et IFN [Metzger DW, 1996] (voir Tableau 1). Dans la réaction immunitaire, en particulier en cas d'allergies retardées de type III ou d'intolérances à des produits alimentaires, c'est donc la valence de l'ensemble des anticorps spécifiques IgG1, 2, 3 et pas seulement des anticorps IgG4 dont il faut tenir compte. Ce qui est réalisé par le test Imupro.

En résumé, les IgG4 jouent un rôle en cas d'allergie immédiate de type I qui peut-être significatif en cas d'intolérance à l'histamine et en présence d'un déficit en di-amino-oxidase (DAO) [Abbot Grace M.D. ; Lieners C]. Ils ne possèdent pas de caractéristiques pro-inflammatoires et ne peuvent donc pas participer aux réactions inflammatoires chroniques consécutives aux allergies alimentaires dites retardées de type III. La recherche de l'IgG4, présent dans le sang, à une concentration, du reste, beaucoup plus faible que les autres sous-classes d'IgG, n'a définitivement pas d'intérêt, et n'est



donc pas recommandé, pour la détection des allergies de type III ou intolérances alimentaires [Stapel S.O, 2008, Hunter JO, 2005], bien que certaines études aient pu lui trouver un certain intérêt diagnostique [Zar S, 2005].

Une fois la pertinence du test démontrée, il reste néanmoins deux autres questions à débattre :

La première concerne les conclusions de notre étude qui reposent sur la qualité, la fiabilité et la reproductibilité du test Imupro. Ce test sérologique, largement utilisé en Allemagne et dans de nombreux autres pays d'Europe, du continent américain, du Moyen-Orient et d'Océanie, pourrait-il être trop sensible utilisant un seuil de sensibilité trop bas qui serait alors susceptible de détecter des faux-positifs ? Les taux d'anticorps IgG détectés mettraient ainsi en évidence une certaine sensibilité au gluten, mais pourraient n'avoir aucune valeur à signifier un quelconque état pathologique.

La réponse à cette question est fournie par l'étude des observations faites par les praticiens ayant cliniquement suivi leurs patients. Ces patients, pour la grande majorité d'entre eux, diagnostiqués positifs au gluten par le test Imupro, et ayant exclu le gluten de leur programme alimentaire pour une durée proportionnelle au degré d'intolérance, ont vu leurs symptômes nettement régresser. D'autres études montrent clairement l'efficacité clinique de l'exclusion du gluten de l'alimentation [Bentz S, 2010 ; Alpay K, 2010, Biesiekierski JR, 2011], notamment mais pas seulement chez les patients souffrant d'IBS [Atkinson W, 2004]. Le bénéfice clinique et les résultats parfois spectaculaires obtenus sur les symptômes chroniques de ces patients, montrent très clairement que les résultats sérologiques du test Imupro sont de vrais indicateurs, fiables et opérants. Ils confirment, à l'évidence, que l'intolérance partielle au gluten (IPG) est manifestement sous-estimée en France. La fréquence relevée étant supérieure à 50 % dans une population de patients symptomatiques présentant pour la plupart d'entre eux des pathologies chroniques.

La deuxième interrogation concerne les tests sérologiques pratiqués dans les laboratoires spécialisés pour la recherche d'une intolérance au gluten. Ainsi, le seuil de sensibilité, à partir duquel on mettrait en évidence une intolérance au gluten serait-il beaucoup trop élevé ?

La réponse à cette question semble être assurément oui. Une positivité à ces tests suggère que l'on soit en présence d'une maladie cœliaque ou d'un état pathologique proche de cette maladie. Nous rappelons que quatre patients seulement, positifs au gluten au test IgG sur 112 patients ayant bénéficiés des deux tests se sont révélés positifs aux tests classiques réalisés dans les laboratoires (Fig. 1). Les 108 autres patients définis intolérants au gluten selon le test IgG, sont retrouvés négatifs aux tests sérologiques habituels pour le diagnostic de la MC (IgG et IgA anti-transglutaminase et anti-gliadine

Le problème, soulevé par notre étude, est qu'actuellement et officiellement, tout individu est : soit caractérisé comme normal ou sain (car non reconnu comme hypersensible ou intolérant vis-à-vis du gluten) et 98 à 99 % de la population le serait ; soit atteint de maladie cœliaque ou d'un état frontière à cette maladie, et 1 à 2 % le sont selon les études statistiques épidémiologiques (Fig. 4.)

Intolérance au gluten : situation actuelle en 2013

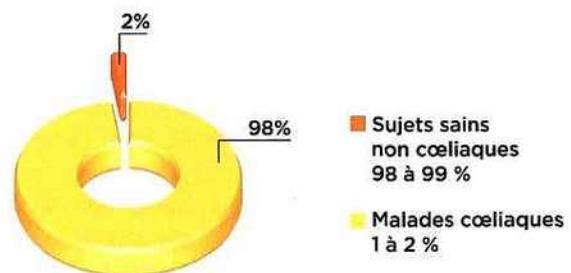


Figure 4 : Statistiques épidémiologiques en 2013 : 1 à 2% de malades cœliaques et 98 à 99% de la population dite « saine ».

En fait, il n'y a pas d'état intermédiaire reconnu [Verdu EF, 2009 ; Kurppa K, 2009]. Ce qui est contraire à la réalité biologique observée dans notre étude et assez éloigné de la réalité constatée par notre expérience clinique quotidienne :

Intolérance au gluten : situation réelle

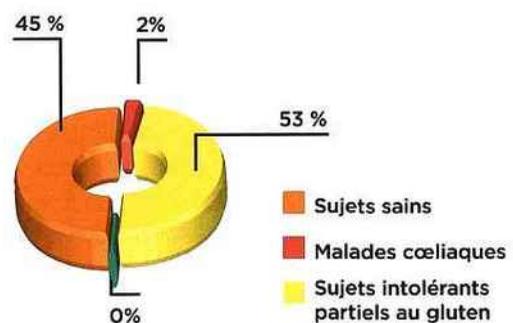


Figure 5 : Répartition de la population du gluten selon notre étude.

« La sensibilité au gluten est réelle et représente une condition séparée et distincte de la maladie cœliaque » (Fig. 5). Ces mêmes conclusions sont rapportées par une étude menée par A. Fasano [Fasano A, 2004] au Centre de Recherches sur la Maladie Cœliaque (MC) de l'Université du Maryland aux États-Unis qui identifie clairement les différences entre la MC et la sensibilité au gluten. Ces auteurs ont prouvé que la « sensibilité au gluten » est différente de la MC, au niveau moléculaire, de la perméabilité intestinale ainsi que dans l'expression des gènes régularisant la réponse du système immunitaire dans la muqueuse intesti-



nale. Leur étude a scientifiquement démontré un mécanisme différent conduisant à la « sensibilité au gluten » de celui expliquant la maladie cœliaque. Trente pourcent des sujets qui souffraient de côlon irritable étaient intolérants au gluten. Leur état de santé s'est significativement amélioré sous éviction de gluten et montraient une réapparition des symptômes après une provocation en double aveugle.

CONCLUSION

Notre étude a démontré qu'il y aurait donc un état pathologique intermédiaire, qui concernerait plus de 50 % des patients, ayant consulté pour des pathologies chroniques, et que l'on pourrait qualifier d'intolérance partielle au gluten ou d'hypersensibilité au gluten de nature non cœliaque [Carroccio A., 2012; Lundin KE, 2012]. Cette hypersensibilité au gluten ou intolérance partielle au gluten est caractérisé par une réponse immunologique anormale, avec formation de complexes immuns (antigène-IgG), en réaction à l'ingestion de gluten, et selon d'autres études [Sapone A, 2011], chez des individus génétiquement prédisposés (porteurs d'HLA-DQ2 et HLA DQ8). Cet état pathologique d'intolérance partielle au gluten est donc assez mal défini de par le fait que les tests sérologiques, pratiqués par les laboratoires, recherchant les anticorps anti-gluten, ont un seuil de sensibilité extrêmement élevé. Ils ne peuvent alors révéler que des stades d'intolérance au gluten sévères, voire très sévères correspondant à un état pathologique proche de la maladie cœliaque ou la maladie cœliaque elle-même. Les patients positifs au gluten par le test IgG (ELISA) ont été ainsi dans plus de 96% des cas négatifs aux tests sérologiques usuels. A. Fasano (Université du Maryland) concluait récemment: « En identifiant et en isolant des marqueurs biologiques dans la réponse immunitaire de personnes ayant une sensibilité au gluten, nous pourrions découvrir des outils nous permettant de diagnostiquer cette condition ». Il nous semble que certains de ces outils existent déjà, notamment le test utilisé dans notre étude. Il ajoutait que la recherche devrait permettre la mise au point de nouveaux tests de dépistage de ce qu'il nomme la « sensibilité au gluten » de nature non cœliaque. Nous souscrivons à ces vœux, notamment en ce qui concerne les tests sérologiques qui ne sont manifestement pas adaptés, comme nous l'avons montré, à cette nouvelle entité clinique qu'est l'intolérance partielle au gluten. Cette dernière, par ailleurs, présente une très forte fréquence dans notre étude puisqu'elle se situe environ entre 50 et 55 % des patients, tous niveaux d'intolérance confondus (niveaux 1 à 4 du test). La consommation de gluten étant extrêmement répandue, notamment en France, mais aussi un peu partout en Europe et dans le

monde, on mesure l'importance de considérer sa possible responsabilité dans l'émergence et/ou à l'entretien de diverses pathologies chroniques.

Notre étude montre qu'environ 45 % à 47 % des patients testés ne présentent aucune intolérance ni hypersensibilité au gluten (fig.5). Mais, par contre, plus de 50 % des patients, non malades cœliaques, souffriraient de diverses pathologies chroniques en relation avec une intolérance partielle au gluten, sans réellement le savoir, le corps médical n'étant pas lui-même assez sensibilisé à cette probable relation, pour les en informer. Aussi cela, nous paraît être un réel problème de santé publique qu'il convient de faire connaître et de traiter au plus vite.

Dès lors, il faut nécessairement mettre en place d'autres études complémentaires pour confirmer cette nouvelle entité, l'intolérance partielle au gluten, stade intermédiaire entre la maladie cœliaque et un état considéré comme normal (patient cliniquement asymptomatique et biologiquement négatifs), et ce afin d'en assurer une meilleure et plus complète prise en charge médicale.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Messieurs Joël Piboux et Christophe Charoki pour leur aide précieuse quant à la mise en page de cette étude. Un remerciement tout particulier à Christian Linard notre correspondant de l'Université du Québec à Trois-Rivières. Nous remercions Camille Lieners (biologiste du laboratoire Evomed) pour sa contribution à la correction de certains passages du texte et à la bibliographie. Enfin, nous remercions aussi tous les médecins qui ont contribué au recrutement et au suivi des patients depuis la mise en route de ce travail en 2006.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Nous n'avons bénéficié d'aucune subvention ni aide financière, de quelque nature que ce soit. L'ensemble des médecins participants à cette étude l'ont été bénévolement. Les patients ont acquittés, à titre personnel, le montant du test sur les intolérances alimentaires qu'ils ont effectué.

BIBLIOGRAPHIE

> La bibliographie étant trop importante on pourra la retrouver dès publication sur le site de la revue.



Je mange ce qui me réussit

Le guide pour repérer et soigner toutes vos intolérances alimentaires

Auteur : Dr Roger Mussi

Éditions Flammarion

Prix public : 19,90 €

Ce livre, enrichi de nombreux récits de patients, vous donne les clés pour, sans tomber dans la mode des évictions alimentaires arbitraires, repérer les signes, à l'aide d'un test sanguin, comprendre et soigner vos intolérances alimentaires.