



Différence entre maladie coeliaque et la Gluten Sensitivity

Une importante étude sur Gluten Sensitivity, réalisée par l'University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA, en collaboration avec la Seconda Università degli Studi di Napoli, Naples, Italie, est parue récemment dans le magazine scientifique renommé BMC Medicine. Pour la première fois, la recherche s'est intéressée à la différence existant entre la maladie coeliaque et la Gluten Sensitivity au niveau moléculaire et en fonction de la réaction immunitaire. Alors que la maladie coeliaque est activée par un puissant mécanisme auto-immune conditionné par une réaction d'adaptation du système immunitaire, il semble plutôt qu'un mécanisme immunitaire inné, n'affectant pas la barrière intestinale, participe à Gluten Sensitivity.

Sapone Anna et al. (2011) Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. BMC Medicine 2011, 9:23.

Naissance d'une nouvelle pathologie : la Gluten Sensitivity (sensibilité au gluten)

Si cette hypothèse est encore empirique et il n'existe pas encore de test à même de la valider, la Gluten Sensitivity peut fournir comme même une réponse aux nombreux troubles rapportés par les patients : douleurs abdominales, migraines, esprit "embrouillé" et fatigue, diarrhée, fourmillement et parfois même perte de sensibilité des membres. C'est à partir de l'explosion de ces symptômes qu'un groupe de gastroentérologues internationaux s'est réuni à Londres, en février 2011, lors de la première Consensus Conference sur Gluten Sensitivity, soutenue par le Dr.Schär Institute. Les objectifs de cette rencontre étaient les suivants : établir, à partir des observations recueillies par les experts, le premier algorithme diagnostique et scientifique et identifier les prochaines études pour approfondir la question. Ce que nous savons aujourd'hui, c'est qu'il existe une troisième forme d'intolérance, outre la maladie coeliaque et l'allergie au blé : Gluten Sensitivity, caractérisée par le fait qu'il s'agit d'une réponse du système immunitaire inné.

ELVIRA NASELLI – La Repubblica

On savait depuis longtemps que les effets secondaires du gluten, le principal complexe protéique présent dans le blé, l'orge et le seigle, ne concernent pas uniquement la maladie coeliaque. On connaissait déjà parfaitement bien l'existence de l'allergie au blé, forme clinique principalement caractérisée par des troubles de l'appareil respiratoire. Les spécialistes du secteur ont toutefois identifié, ces dernières années, l'existence d'une « nouvelle entité clinique causée » par l'ingestion des protéines du blé :



PROFESSEUR CARLO CATASSI
Université Polytechnique des
Marches, co-directeur du Center
for Celiac Research, University of
Maryland's School of Medicine

Gluten Sensitivity. Ce trouble touche surtout les adultes et se caractérise par des symptômes gastroentérologiques, tels que ballonnements, diarrhée, douleurs abdominales, mais aussi



extra-intestinales telles que sensation « d'esprit embrouillé », céphalées et douleurs articulaires et musculaires. Les symptômes apparaissent généralement quelques jours (ou heures) après l'ingestion d'aliments contenant du gluten. Les troubles disparaissent rapidement lorsqu'on exclut de l'alimentation tous les aliments contenant du gluten. Actuellement, en l'absence de marqueurs sensibles et spécifiques, le diagnostic de la Gluten Sensitivity repose fondamen-

talement sur des critères cliniques, si possible confirmés par un test de réexposition au gluten, à mener selon le critère du double aveugle, pour exclure tout effet placebo du régime. Pour l'heure, si aucune estimation précise sur la fréquence de la Gluten Sensitivity n'est disponible, certains chiffres préliminaires américains (6 % de la population) suggèrent que ce trouble serait même plus fréquent que la maladie coéliqua elle-même, sur l'ensemble de la population.

approprié. C'est ainsi que s'est tenue à Londres, les 11 et 12 février 2011, la première Consensus Conference mondiale sur les aspects cliniques et diagnostiques des pathologies induites par le gluten : maladie coéliqua, allergie au blé et Gluten Sensitivity. Une rencontre organisée par le Dr. Schär Institute (www.drshaer-institute.com/fr/) à laquelle ont participé certains des plus grands experts mondiaux du secteur.

Le document signé par les participants au terme de cette rencontre contient les messages fondamentaux suivants :

(a) la maladie coéliqua, dans ses formes symptomatiques, silencieuse et potentielle, se traduit par une intolérance au gluten sur une base génétique, associée aux haplotypes DQ2 et DQ8 du système HLA, qui s'accompagne généralement de lésions à médiation immunitaire de la muqueuse intestinale et de l'apparition de marqueurs sérologiques spécifiques, surtout des anticorps anti-transglutaminases et anti-endomysium de classe A ainsi que les anticorps antigliadine déamidée de classe G. La maladie coéliqua frappe environ 1 % de la population dans les pays occidentaux ;

(b) le « spectre coéliqua » englobe aussi bien la dermatite herpétiforme (maladie coéliqua de la peau) que l'ataxie au gluten, pathologie neurologique où l'on dénote souvent l'absence des altérations sérologiques et histologiques typiques de la maladie coéliqua, mais où l'on

Des études menées par des chercheurs de Naples et Baltimore, dirigés respectivement par le Dr. Anna Sapone et le Prof. Alessio Fasano, sont en train de faire la lumière sur les mécanismes pathogénétiques responsables de la Gluten Sensitivity : ce trouble semble être lié à l'activation d'une réaction immunitaire au gluten de type inné, comme le suggèrent les récepteurs Toll-like (TLR) de type 2. Contrairement à la maladie coéliqua, la modification de la perméabilité intestinale ou l'intervention d'un mécanisme immunitaire de type adaptatif ne semble jouer aucun rôle. Les marqueurs de prédisposition génétique HLA-DQ2 et DQ8, présents chez la quasi-totalité des patients atteints de maladie coéliqua, ne sont positifs que chez 50 % environ des personnes sensibles au gluten. L'intérêt croissant des chercheurs sur la Gluten Sensitivity a entraîné la nécessité de revoir les critères diagnostiques des troubles liés au gluten, pour éviter notamment des confusions terminologiques, dans l'objectif d'indiquer le parcours diagnostique le plus



blé

seigle

orge

rencontre fréquemment des « stigmates » de la maladie cœliaque, comme les dépôts d'IgA anti-transglutaminases dans la muqueuse intestinale et la positivité des anticorps sériques contre la transglutaminase de type 6 ;

(c) l'allergie au blé est une réaction essentiellement IgE-médiée à l'égard des gliadines, notamment de la fraction ω , laquelle se manifeste surtout par des symptômes immédiats sur l'appareil respiratoire (principalement l'asthme du boulanger) ou de type anaphylactique (induite par l'exercice physique). Le diagnostic utilise surtout des prick test et des RAST spécifiques (component resolved) ;

(d) enfin, la Gluten Sensitivity évoquée précédemment.

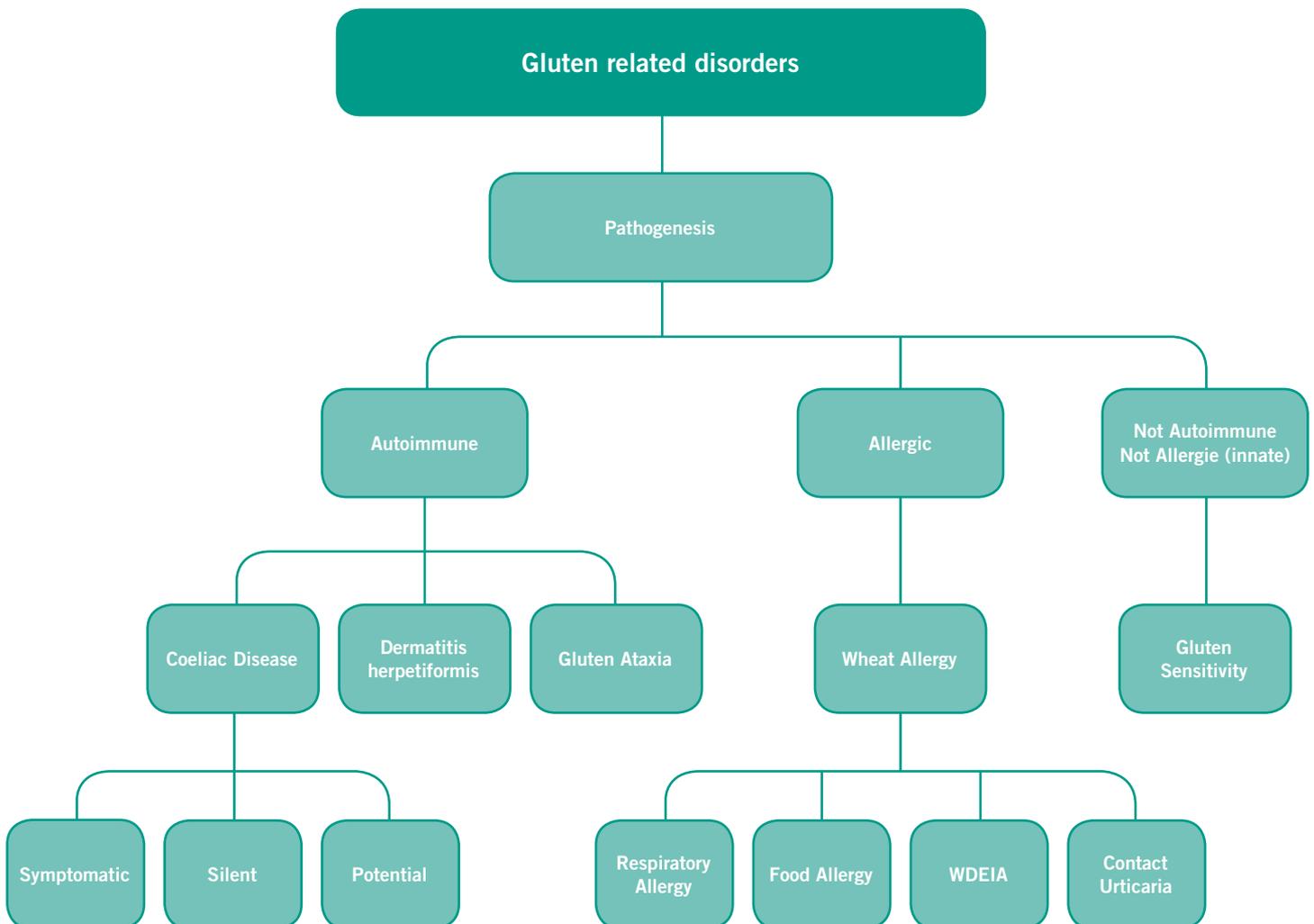
Les experts intervenus à Londres estiment que la définition la plus appropriée en matière de Gluten Sensitivity est la suivante : « **cas d'intolérance au gluten, pour lesquels ont été exclus tant la maladie cœliaque (de par la négativité des marqueurs sérologiques) que l'allergie au blé (IgE spécifiques négatives), où la muqueuse intestinale apparaît quasiment normale à la biopsie intestinale, et surtout dans lesquels le rapport exposition au gluten/symptômes est attesté en double aveugle.** »

Tandis que le typage HLA ne s'avère pas d'une grande aide diagnostique (positivité pour 50 % seulement de DQ2/DQ8), les anticorps antigliadine IgG de première génération sont souvent positifs chez les patients présentant une Gluten Sensitivity. L'identification de la

Gluten Sensitivity a été saluée par les experts du meeting de Londres comme un grand progrès de la médecine, qui permet de proposer un traitement efficace, le régime sans gluten, à un grand nombre de patients jusqu'à présent étiquetés pour la plupart comme atteints du syndrome de l'intestin irritable ou de troubles de la sphère psychosomatique.

Et comme pour toute réunion scientifique qui se respecte, les chercheurs présents ont fini par identifier les zones d'ombre qui restaient à éclaircir, et parmi celles-ci : la fréquence de cette pathologie chez la population générale, la disponibilité d'un bio-marqueur facilitant son diagnostic, le seuil de tolérance vis-à-vis des traces de gluten et l'histoire naturelle de ce trouble fréquent.

Le spectre des troubles liés au gluten



L'AVIS DU SPECIALISTE

Gluten Sensitivity : définition et dépistage diagnostique

Cet article montre de quelle manière les signes cliniques de la Gluten Sensitivity se distinguent des maladies associées au gluten, comme la maladie coeliaque. Le guide pratique complet est une aide précieuse pour le diagnostic exact.



DR ANNA SAPONE

"Magrassi-Lanzara" Department of Clinical and Experimental Internal Medicine – Gastroenterology auprès Digestive Endoscopy Service, Naples, Italy

Comme nous l'avons déjà évoqué, dans certains cas de réaction au gluten, aucun des mécanismes propres à la maladie coeliaque (MC) ne semble être impliqué. Ces cas sont ceux que l'on pourrait définir « gluten-sensibles » (GS). Aux côtés de la MC, nous pouvons donc retrouver des patients GS se plaignant de troubles liés à des aliments contenant du gluten, en l'absence d'anticorps anti tTG ou d'autres paramètres de comorbidité auto-immunitaire typiques de la MC, mais, dans 50 % des cas, avec des résultats positifs pour les anticorps AGA (IgA et/ou IgG) ; à la biopsie intestinale, ces patients ne révèlent généralement pas d'altérations histologiques du petit intestin mais uniquement un nombre de lymphocytes intra-épithéliaux CD3 positifs, intermédiaires entre les contrôles sains et les patients atteints de la maladie coeliaque. Les manifestations cliniques de ces patients sont, elles aussi, caractéristiques dans la mesure où elles ne concernent pas toujours le tractus gastro-intes-

tinal et mais se présentent très souvent avec une prévalence de symptômes extra-intestinaux tels que céphalées, changements d'humeur, neuropathie périphérique, crampes musculaires, fatigue chronique et perte de poids. Gluten Sensitivity a également été associée à des pathologies neuropsychiatriques comme la schizophrénie et l'autisme. Certaines études ont montré une augmentation des anticorps AGA chez les patients schizophrènes et une amélioration du comportement chez les enfants atteints de troubles envahissants du développement (autisme notamment) mis au régime sans gluten. À ce jour toutefois, il n'existe aucun test en laboratoire ou test histologique à même de confirmer ce type de « réactivité ». Il s'agit par conséquent d'un diagnostic auquel on aboutit par exclusion ; le diagnostic sera suivi d'un régime d'élimination du gluten et d'un « open challenge » (une réintroduction contrôlée d'aliments contenant du gluten), pour constater ou non une réelle amélioration des symptômes lorsqu'on réduit ou supprime le gluten du régime, et une réapparition des troubles lorsqu'on réintroduit cette protéine alimentaire.

Le diagnostic et la distinction entre GS et MC

Pour diagnostiquer la GS, l'approche anamnesticque a toute son importance. Il est nécessaire d'établir si le patient présente des signes et symptômes susceptibles d'être associés à Gluten Sensitivity. Comme déjà évoqué, les signes et symptômes dans la GS sont facilement superposables à ceux de la MC. La première étape consiste donc à soumettre le patient à des tests permettant d'exclure la maladie coeliaque. Si les résultats permettent d'exclure la maladie coeliaque mais aussi d'autres conditions typiques associées à ces symp-

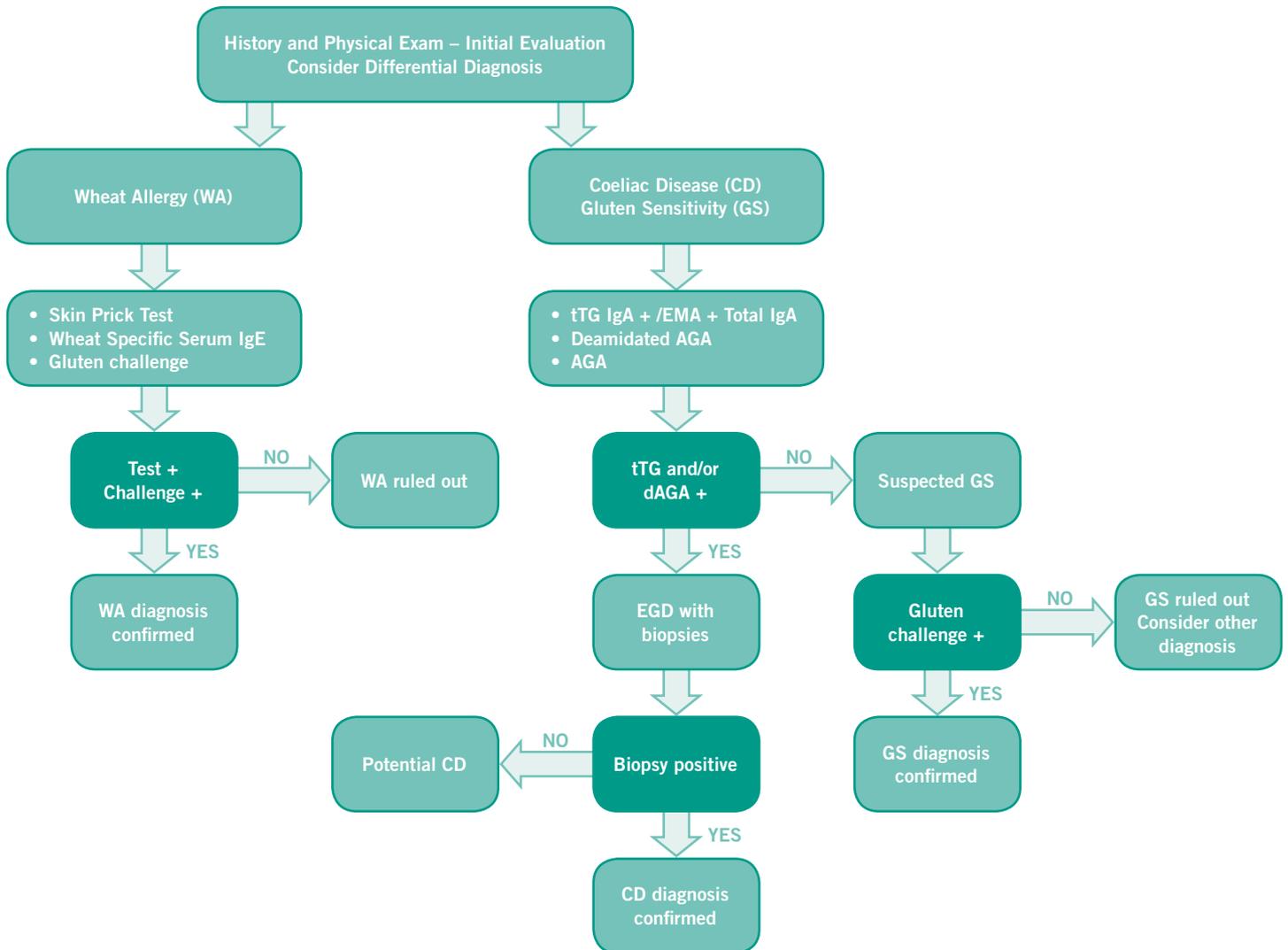
tômes, l'étape suivante passe alors par l'étude endoscopique avec biopsie et recherche d'anticorps. Ces derniers ne sont pas spécifiques à la GS mais sont présents aussi bien chez le patient coeliaque que chez les patients normaux. Malgré cela, si la biopsie ne décèle la présence d'aucune pathologie, MC incluse, il convient alors de commencer un test avec un régime sans gluten.

Comment distinguer la GS de la maladie coeliaque – l'absence d'anticorps, d'autoimmunité et un éventuel mais léger trouble intestinal (Marsh 0-1), qui régresse avec un régime sans gluten (à l'instar de tous les symptômes) permettent de distinguer la GS de la MC. Des détails en plus sur la muqueuse intestinale.

Pour mieux comprendre la différence: dans un intestin normal, la hauteur des villosités est supérieure à la profondeur des cryptes, avec un rapport villosités/crypte >3 ; la diminution de ce rapport se traduit par des dommages progressifs de la muqueuse qui aboutissent à des villosités totalement aplaties. L'entérocyte est typiquement concernée dans la maladie coeliaque et dans l'entérite post-virale ou dans la α lipoprotéinémie (vacuolisation). Le typage de l'infiltrat cellulaire de la lamina propria peut fournir d'importantes indications sur la nature de la pathologie : une augmentation de l'infiltrat éosinophile suggère une gastroentérite éosinophile ou une entéropathie allergique tandis que l'absence de plasmocytes est associée à l' α globulinémie. L'infiltrat cellulaire intra-épithélial est lymphocytaire dans la maladie coeliaque (avec une hausse du taux de la fraction des lymphocytes T gamma/delta) et parfois dans la giardose. L'analyse enzymatique des biopsies peut faire apparaître un défaut de lactase, sucrase ou maltase. Des colorations spécifiques du cytoplasme apical peuvent indiquer une atrophie microvillositaire. La



Algorithme de dépistage préliminaire pour différencier les trois catégories des troubles ou une réaction au gluten est prépondérante.



méthode de Marsh codifie le schéma de diagnostic histologique de la MC et va de 0 lorsqu'on trouve dans la muqueuse moins de 25 IEL/100 EC à 4, à savoir une lésion extrêmement rare, caractérisée par une atrophie totale des villosités, avec des cryptes normales et un nombre normal d'IEL. Dans le cas de la GS, on parle de Marsh 0-1, où 0 représente la normalité des villosités et 1, la lésion de type infiltratif avec architecture villositaire normale et découpe des cryptes dans la norme, avec toutefois une augmentation du nombre d'IEL tournant autour de 60 et 168 IEL/100 EC. L'utilisation de la classification de Marsh permet d'évaluer avec précision et rapidité les lésions intestinales (qui dans la MC sont progressives) et permet de comparer les différentes lésions en différentes périodes afin de surveiller les patients dont la réponse au régime sans gluten est lente.

Comment et où se manifeste la GS : signes et symptômes

1. Douleurs abdominales (68 %)
2. Brûlures épigastriques (15 %)
3. Nausées et vomissements (15 %)
4. Borborygmes (10 %)
5. Ballonnements (25 %)
6. Constipation (20 %)
7. Diarrhée (33 %)
8. Eczéma /rash cutané (40 %)
9. Maux de tête (35 %)
10. Esprit embrouillé (34 %)
11. Sensation de fatigue (35 %)
12. Anémie (20 %)
13. Engourdissement des membres et arthromyalgie (20 %)
14. Lipothymie (20 %)
15. Glossite (10 %)



INFORMATION PRATIQUE

Les indications thérapeutiques

Dans cette contribution, nous portons un regard détaillé sur le traitement de cette nouvelle maladie, Gluten Sensitivity ou bien sensibilité au gluten. Pour une relation directe à la pratique, nous présentons deux cas de patients.



DR ANNA SAPONE

"Magrassi-Lanzara" Department of Clinical and Experimental Internal Medicine – Gastroenterology auprès Digestive Endoscopy Service, Naples, Italy

La thérapie doit être formulée uniquement après un diagnostic par exclusion (algorithme dépistage page 5). Pour récapituler, si l'on exclut, lors de l'anamnèse et après avoir effectué les examens cliniques qui s'imposent : l'allergie au blé, la MC (en recherchant dans le sérum des anticorps spécifiques tTG/EMA/dAGA négatifs et une déficience d'IgA), la présence des gènes HLA (DQ2 et DQ8), si la biopsie intestinale est dans la norme et ne révèle pas d'atrophie des villosités, que le sérum contient les anticorps anti-gliadine IgA et/ou IgG (AGA) et que le patient a vu sa symptomatologie s'améliorer en utilisant des produits sans gluten, ce dernier peut alors être « étiqueté » GS et traité avec un régime sans gluten pendant une période déterminée. Généralement, la suspension fait régresser les signes

et les symptômes, et le régime sans gluten est temporaire. Soulignons que le traitement, qu'il s'agisse d'allergie au blé, de maladie coeliaque ou de Gluten Sensitivity, reste le même : exclure le gluten du régime. La différence : dans l'allergie, la suspension est temporaire et l'administration de produits à base de cortisone peut s'avérer nécessaire ; dans la maladie coeliaque, la suspension est à durée indéterminée (le patient coeliaque ne doit pas ingérer d'aliments contenant ne serait-ce que d'infimes traces de gluten et ce, pendant toute sa vie) ; dans la GS la suspension du régime avec gluten pourrait être temporaire on à ces moment.

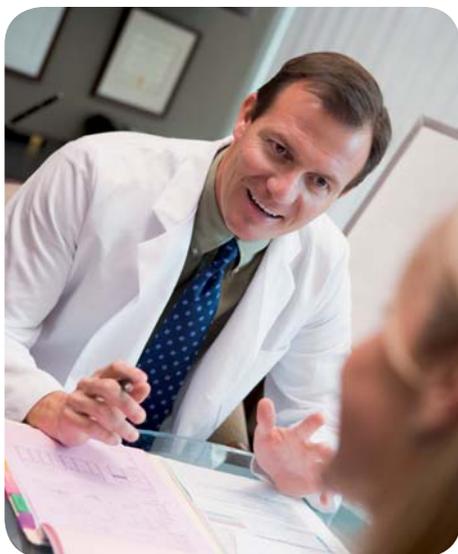
Cas cliniques

Cas clinique n° 1 – Jeune homme avec suspicion de Sclérose Multiple

Un homme de 33 ans a été hospitalisé en neurologie en octobre 2008, suite à la manifestation de dysesthésies à l'hémisoma gauche, migraines avec aura visuelle, aphasia et perte

du visus à gauche. Une IRM de l'encéphale décelait la présence d'une petite lésion parenchymale de la substance blanche hyperintense du T2 dans la région latérotrogonale gauche, la présence de névrite optique rétrobulbaire toujours à gauche, tandis que l'analyse du Liquide Cérébro-Spinal (LCS) révélait la présence de bandes oligoclonales. Les potentiels évoqués révélaient une souffrance multifocale de la voie pyramidale gauche et de la voie optique rétrochiasmatisique gauche. Toute la sérologie autoimmune s'avérait négative. Après diagnostic d'une probable sclérose multiple, le patient était soumis à une thérapie stéroïdienne, d'abord en iv puis per os, avec amélioration de la symptomatologie mais persistance de la névrite optique rétrobulbaire.

En mars 2008, nouvelle hospitalisation suite à des épisodes d'aphtose orale récurrente, dyspepsie par reflux gastro-œsophagien, amaigrissement, augmentation de la fréquence des selles, douleurs articulaires et musculaires, esprit embrouillé, réapparition des dysesthésies à l'hémisome gauche et cécité à l'œil gauche.





Une nouvelle IRM de l'encéphale confirmait la présence de la petite lésion parenchymale de la substance blanche déjà décelée lors de l'examen précédent, ainsi que la présence de la névrite rétrobulbaire gauche. Les examens en laboratoire se sont uniquement révélés positifs pour les AGA IgA, et ont été négatifs pour toute la sérologie autoimmune, y compris celle pour la maladie coeliaque. On décida alors d'effectuer une EGDS révélant à l'examen histologique une duodénite non spécifique (Marsh 1). Le diagnostic de maladie coeliaque a été exclu mais le patient a décidé de lui-même de commencer un régime sans gluten en refusant la thérapie corticostéroïdienne suite à son intolérance.

Trois mois plus tard, le patient faisait état d'une grande amélioration de sa symptomatologie, avec recrudescence s'il mangeait du pain et des pâtes contenant du gluten, et persistance toutefois de la cécité à l'œil gauche. On lui diagnostiqua par conséquent Gluten Sensitivity.

Cas Clinique n° 2 – Jeune femme avec suspicion de Cirrhose Biliaire Primitive

Femme de 24 ans envoyée en gastroentérologie par son médecin traitant suite à une importante asthénie, anorexie, dyspepsie par reflux gastro-œsophagien, brûlure rétro-ster-

nale, diarrhée avec perte de poids d'environ 10 kg en 3 mois et prurit cutané. Pas de douleurs abdominales. On lui fit passer une gastroscopie révélant la présence d'une œsophagite de grade A selon la classification de Los Angeles, une incontinence cardiale, une duodénite chronique de sévérité moyenne avec alternance de zones avec villosités digitiformes et autres avec villosités plus courtes et épaisses (Marsh 1).

Les examens humoraux furent négatifs pour la sérologie autoimmune et pour les marqueurs de la maladie coeliaque, avec présence uniquement d'une augmentation des AGA IgA, de l'haplotype HLA DQ2 et de la Phosphatase Alcaline. Après diagnostic d'une suspicion de Cirrhose Biliaire Primitive, la patiente fut soumise à une thérapie par PPI avec médicaments stimulant la motilité, en appliquant la règle du « see and wait ».

Suite à une recrudescence de la symptomatologie, on effectua une recherche d'AMA et d'autres marqueurs typiques de maladies hépatiques, négatifs, et l'on pratiqua une échographie hépato-bilio-splénique avec biopsie hépatique, elle aussi négative. On prescrivit alors une thérapie corticostéroïdienne, sans aucune amélioration de la symptomatologie. Compte tenu de sa prédisposition pour

la maladie coeliaque et de la symptomatologie gastro-intestinale typique, il fut décidé de mettre la patiente au régime sans gluten, avec pour résultat une nette amélioration de la symptomatologie, une disparition du prurit et une réduction de la phosphatase Alcaline jusqu'aux valeurs normales.



News

Les jalons de la Gluten Sensitivity

Gluten Sensitivity englobe toutes les réactions d'intolérance au gluten qui ne se rapportent pas à la maladie coeliaque ou à une allergie au blé. Le Dr. Schär Institute, récemment créé par Dr. Schär, et le comité médical de Dr. Schär travaillent sur ces nouveaux signes cliniques. Afin de mieux comprendre la Gluten Sensitivity avec ses énormes dimensions potentielles, diverses initiatives ont été lancées qui reposent sur l'engagement de Dr. Schär.

La première d'entre-elles est la manifestation « **First International Consensus Conference on Gluten Sensitivity** » qui s'est tenue à Londres et à laquelle Dr. Schär avait invité en février 2011 des leaders d'opinion du monde de la maladie coeliaque et de l'alimentation sans gluten. Lors de cette conférence, le Prof. Carlo Catassi, le Prof. Alessio Fasano, le Dr. Anna Sapone et le Dr. Michael Schumann, entre autres, ont

évoqué les dernières nouveautés scientifiques relatives aux maladies en relation avec l'absorption de gluten.

Le premier **Glutenfree World Summit**, qui constitue le deuxième module, a été organisé en avril 2011 dans le Tyrol du Sud, au siège de la société, à l'occasion du 30^e anniversaire de Dr. Schär. Pendant deux jours, le comité scientifique de Dr. Schär s'est consacré aux questions relatives aux réactions d'intolérance au gluten.

Une page importante du nouveau **site Internet du Dr. Schär Institute** sera dédiée au thème de la Gluten Sensitivity (sensibilité au gluten). Le centre de compétence peut être joint via le site www.drschaer-institute.com. Il représente un point de rencontre précieux pour les spécialistes de l'alimentation ainsi que les médecins généralistes et spécialisés.

Tout comme le nouveau site Internet, notre journal spécialisé a également évolué : l'ancien Coeliac Forum est devenu le **Dr. Schär Institute Forum**. Si vous ne voulez rater aucune édition, vous pouvez demander votre abonnement gratuitement via le site Internet. Par ailleurs, nous avons adapté l'identité visuelle du Dr. Schär Institute Forum à la nouvelle charte graphique de Dr. Schär.

De même, le symposium international annuel sur la maladie coeliaque, le **14th International Coeliac Disease Symposium**, qui s'est tenu cette année à Oslo, était tout entier placé sous le signe de la Gluten Sensitivity. Dr. Schär a organisée le 19 juin 2011 un atelier de travail préliminaire d'une durée de trois heures sur cette thématique très intéressante. Le Pr. Alessio Fasano et le Pr. David Sanders, spécialistes reconnus dans ce domaine, ont évoquée avec les visiteurs la situation actuelle de la science et la casuistique.

Les membres du comité medical "Gluten Sensitivity" Dr. Schär

**PROFESSEUR ALESSIO FASANO**

Directeur du Mucosal Biology Research Center et du Celiac Research Center, University of Maryland's School of Medicine

**PROFESSEUR CARLO CATASSI**

Université Polytechnique des Marches, co-directeur du Center for Celiac Research, University of Maryland's School of Medicine

**DR ANNA SAPONE**

"Magrassi-Lanzara" Department of Clinical and Experimental Internal Medicine – Gastroenterology auprès Digestive Endoscopy Service, Naples, Italy

**PROFESSEUR DAVID S. SANDERS**

Consultant Gastroenterologist, Royal Hallamshire Hospital & University of Sheffield, UK

DrSchär

EDITOR

Dr. Schär Professionals

Dr. Schär GmbH / Srl, Winkelau 9, I - 39014 Burgstall / Postal

Phone +39 0473 293 300, Fax +39 0473 293 338, professional@drschaer.comwww.drschaer-institute.com

Textes: zweiblick, Dr. Schär Professionals

Traduction: eurocom translation services

Impression: Athesia