

# Hypersensibilité au gluten non cœliaque

## Non celiac gluten sensitivity

**Shérine Khater, Christophe Cellier**  
Hôpital Européen Georges Pompidou,  
Service d'hépatogastroentérologie et  
endoscopie digestive, 20 rue Leblanc  
75015 Paris, France

e-mail : <christophe.cellier@aphp.fr>

### Résumé

L'hypersensibilité au gluten non cœliaque est un syndrome imputé à l'ingestion de gluten, distinct de la maladie cœliaque et l'allergie au blé. Elle se manifeste par des symptômes digestifs et extradiigestifs semblables à ceux observés au cours de la maladie cœliaque et du syndrome de l'intestin irritable. En revanche, on ne trouve chez ces malades ni lésions intestinales à type d'atrophie villositaire, ni anticorps anti-transglutaminase ou anti-endomysium. La physiopathologie de la sensibilité au gluten non cœliaque n'est pas connue et est controversée. L'imputabilité du rôle du gluten reste à démontrer, car d'autres protéines du blé (les inhibiteurs de l'alpha-amylase et la trypsine) ou les FODMAPs pourraient être responsables des symptômes. L'hypersensibilité au gluten est un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé une maladie cœliaque et une allergie au blé. À ce jour, aucun biomarqueur spécifique de l'hypersensibilité au gluten n'a été identifié. Le traitement repose sur le régime sans gluten comme dans la maladie cœliaque ou les allergies au blé.

■ **Mots clés :** hypersensibilité au gluten non cœliaque, régime sans gluten, FODMAPs, maladie cœliaque

### Abstract

*Gluten related disorders include celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. Non celiac gluten sensitivity is characterized by intestinal and extra-intestinal symptoms that occur after gluten ingestion, disappear with gluten withdrawal from diet and relapse following gluten challenge. These manifestations are similar to those occurring in celiac disease and irritable bowel syndrome. However, patients with non-celiac gluten sensitivity do not suffer from lesions in the duodenal mucosa and do not develop tissue transglutaminase or endomysium antibodies. The pathogenesis is not yet well understood and the role of gluten is still controversial, with studies suggesting that FODMAPs or other wheat proteins could be responsible for the symptoms. The diagnosis is made after exclusion of celiac disease and wheat allergy. There are no laboratory markers specific to gluten sensitivity. Treatment consists in avoiding gluten to improve symptoms.*

■ **Key words:** non celiac gluten sensitivity, gluten free diet, FODMAPs, celiac disease

### Définition et épidémiologie

L'hypersensibilité au gluten non cœliaque est un syndrome caractérisé par la survenue de symptômes digestifs et extradiigestifs déclenchés par

l'ingestion de gluten. Ces symptômes disparaissent ou s'améliorent avec l'exclusion du gluten et récidivent lorsque le gluten est réintroduit dans l'alimentation [1, 2]. Il faut la distinguer de la maladie cœliaque ou *intolérance au gluten* qui est une

**HEPATO-GASTRO**  
**et Oncologie digestive**

Tirés à part : C. Cellier

Pour citer cet article : Khater S, Cellier C. Hypersensibilité au gluten non cœliaque. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 787-790. doi : 10.1684/hpg.2018.1666

entéropathie auto-immune dont le diagnostic repose sur le dosage d'anticorps sériques spécifiques et la présence de lésions intestinales à type d'atrophie villositaire. Il faut également la distinguer de l'allergie au gluten qui est une réaction d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE. Dans l'hypersensibilité au gluten, les anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium de la classe des IgA sont toujours négatifs et il n'existe aucune lésion d'atrophie villositaire. Une légère hyperlymphocytose intraépithéliale isolée peut être observée dans 40 % des cas [3].

La prévalence de la sensibilité au gluten non cœliaque n'est pas clairement établie, notamment en raison de la fréquence d'autodiagnostic. Une étude prospective multicentrique menée en Italie entre 2012 et 2013 a montré que la prévalence de la sensibilité au gluten était légèrement supérieure à celle de la maladie cœliaque, avec un ratio de 1,15 pour 1 respectivement [3].

“ L'hypersensibilité au gluten non cœliaque se caractérise par la présence de symptômes liés à l'ingestion de gluten, en l'absence de maladie cœliaque et d'allergie au gluten ”

## Physiopathologie

La physiopathogénie de l'hypersensibilité au gluten non cœliaque n'est pas connue. Certaines études ont suggéré l'existence d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients hypersensibles au gluten [4, 5]. Une autre hypothèse serait une activation du système immunitaire inné avec hyperproduction d'interleukine-15 et de protéines de stress (HSP27 et HSP70) [5]. Des modifications du microbiote pourraient jouer un rôle et il a été ainsi montré qu'une augmentation des bacilles à Gram négatifs et une diminution des lactobacilles provoquent une réaction inflammatoire de la muqueuse, en réponse à des antigènes du gluten [6].

La dénomination « sensibilité au gluten » est actuellement toujours débattue. En effet, bien que les symptômes soient liés à l'ingestion d'aliments contenant du gluten, il est possible que le facteur déclenchant ne soit pas le gluten lui-même mais d'autres composants du blé, comme par exemple les ATI (inhibiteurs de l'alpha-amylase et de la trypsine) [7]. Le terme de « sensibilité au blé » serait alors plus adéquat. Les ATI sont des protéines présentes dans les grains de céréales et dont le rôle principal est de rendre le blé plus résistant aux insectes et aux parasites. De ce fait, les cultures de blé moderne ont une teneur en ATI plus élevée que les anciennes variétés [8]. Des études ont montré que les ATI activent les récepteurs Toll-like (*Toll-Like Receptor-4* ou TLR4) au niveau des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques de la muqueuse intestinale.

Ceci entraîne une cascade d'événements menant à la production de cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine-8, interleukine-12, TNF (*Tumor Necrosis Factor*), MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*) et RANTES (*Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted*) [7, 9]. Cette stimulation du système immunitaire inné pourrait ainsi être à l'origine des symptômes digestifs.

Par ailleurs, plusieurs études ont incriminé les FODMAPs (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*) dans le développement de ce syndrome [10]. Ces carbohydrates fermentescibles et peu absorbés entraînent une distension de la lumière intestinale, à l'origine de symptômes digestifs. Le blé et le seigle sont une source importante de FODMAPs. Une étude de Biesiekierski *et al.* a montré que le régime pauvre en FODMAPs permettait d'améliorer les symptômes gastro-intestinaux des patients ayant des troubles fonctionnels intestinaux sensibles au gluten alors que le régime sans gluten n'avait pas d'impact significatif [11]. Il est donc possible que les symptômes ne soient pas déclenchés par le gluten mais d'une manière plus générale par les FODMAPs.

“ Certaines protéines du blé (les inhibiteurs de l'alpha-amylase et la trypsine) et les FODMAPs pourraient être des potentiels déclencheurs impliqués dans l'hypersensibilité au gluten ”

## Manifestations cliniques et diagnostic

Le tableau clinique de la sensibilité au gluten non cœliaque est une *combinaison de symptômes digestifs évocateurs du syndrome de l'intestin irritable* (douleurs abdominales, ballonnements, troubles du transit à type de diarrhée et/ou constipation) *et de symptômes extradigestifs* (céphalées, fatigue, douleurs articulaires et musculaires évocatrices de fibromyalgie, anxiété, dépression) [3, 12]. Ces symptômes surviennent après l'ingestion de gluten, disparaissent après éviction du gluten et récidivent lors de la réintroduction. La durée entre la consommation de gluten et l'apparition des symptômes est généralement courte et varie de quelques heures à quelques jours.

Il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique ou histologique spécifique pour ce syndrome. Le diagnostic est donc essentiellement un diagnostic d'exclusion établi après avoir éliminé une maladie cœliaque et une allergie au gluten chez les patients présentant des symptômes liés à la consommation de gluten.

La présence d'anticorps anti-gliadine de première génération de la classe des IgG a été rapportée dans jusqu'à 50 % des cas, alors que les anticorps anti-gliadine

de la classe des IgA ne sont présents que dans 7 % des cas [13]. Cependant, ces anticorps ne peuvent être considérés comme un marqueur biologique de la maladie car ils ne sont ni spécifiques ni très sensibles.

Il n'existe pas d'atrophie villositaire, bien qu'une légère augmentation des lymphocytes intraépithéliaux a été décrite. Il n'existe pas de corrélation avec le phénotype HLA DQ2 et DQ8.

Une prédisposition aux maladies auto-immunes semble associée à la survenue de l'hypersensibilité au gluten. Une étude a rapporté un taux de maladies auto-immunes de 14 % dans une population d'hypersensibles au gluten, la plus fréquente étant la thyroïdite de Hashimoto dans deux tiers des cas [3]. De plus, une étude a montré que les patients hypersensibles au gluten ont significativement plus de maladies auto-immunes (29 % vs. 4 % ;  $p < 0,001$ ) et de facteurs anti-nucléaires (FAN) sériques détectables (24 % vs. 2 %,  $p < 0,001$ ) que les patients avec troubles fonctionnels intestinaux non liés au gluten [14].

Une démarche diagnostique a été proposée par un groupe d'experts afin de pouvoir confirmer l'hypersensibilité au gluten [15]. Cette démarche comprend deux étapes :

- un test thérapeutique consistant à supprimer le gluten et à évaluer la réponse clinique au régime sans gluten ;
- un test de provocation consistant à réintroduire du gluten en double aveugle contre placebo.

**“ Il n'existe aucun marqueur biologique ou histologique spécifique pour ce syndrome. Le diagnostic est donc essentiellement un diagnostic d'exclusion ”**

## Traitement et suivi

Il n'existe aucune recommandation concernant la prise en charge et le suivi de ce syndrome. Aucune complication grave de la sensibilité au gluten n'a été décrite à ce jour, que ce soit dans les formes traitées ou non traitées. L'exclusion du gluten, améliorant au quotidien les symptômes digestifs ou extradiigestifs des patients, est donc le plus souvent poursuivie lorsqu'une sensibilité au gluten est découverte d'autant plus qu'elle n'entraîne pas de carence en elle-même, les produits contenant du gluten pouvant être facilement substitués actuellement. Aucune prise en charge n'est prévue par la sécurité sociale dans cette indication. Il est important de prévenir chez les patients des troubles du comportement alimentaire pouvant conduire à des exclusions alimentaires multiples (orthorexie) parfois dangereuses. Certains auteurs suggèrent de suivre un régime sans gluten pour une période déterminée puis réintroduire progressive-

### Take home messages

- L'hypersensibilité au gluten non cœliaque est caractérisée par la survenue de symptômes digestifs et extradiigestifs déclenchés par l'ingestion de gluten, en l'absence d'anticorps spécifiques de la maladie cœliaque et d'atrophie villositaire.
- Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé une maladie cœliaque et une allergie au gluten, et il n'existe à ce jour aucun marqueur spécifique.
- Le rôle exclusif du gluten dans la physiopathologie de ce syndrome reste à démontrer, et certains le considèrent comme une hypersensibilité aux FODMAPs.
- D'autres protéines du blé pourraient également être incriminées comme les inhibiteurs de l'amylase et de la trypsine.
- L'exclusion du gluten permet l'amélioration des symptômes bien qu'aucune complication n'a été décrite dans ce syndrome.

ment le gluten pour faire à long terme un régime « à la demande » [16].

**“ Le respect du régime sans gluten reste débattu dans l'hypersensibilité au gluten. Aucune complication évolutive liée à la consommation du gluten n'a été décrite chez ces patients ”**

## Conclusion

L'hypersensibilité au gluten est un syndrome mal connu et de nombreuses questions sont toujours en suspens. Des critères objectifs diagnostiques restent à préciser, ainsi que le rôle exclusif ou non du gluten dans la physiopathologie de cette entité. Si l'hypersensibilité au gluten s'accompagne d'autres hypersensibilités alimentaires, il faut dans ce cas suspecter une hypersensibilité aux FODMAPs, plus globale. Des études mécanistiques plus complètes permettront peut-être de mieux caractériser à l'avenir l'hypersensibilité au gluten et également d'en connaître l'évolution à long terme.

**Liens d'intérêts :** S.K. déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. C.C. n'a pas déclaré ses éventuels liens d'intérêts. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013 ; 62 (1) : 43-52.**
2. 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 (3) : 508-14.
- 3. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR ; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014 ; 12 : 85.**
4. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. Effects of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015 ; 7 (3) : 1565-76.
5. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, *et al.* Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders : gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010 ; 152 (1) : 75-80.
6. Natividad JM, Huang X, Slack E, *et al.* Host responses to intestinal microbial antigens in gluten-sensitive mice. *PLoS One* 2009 ; 4 (7) : e6472.
- 7. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity : differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2015 ; 29 (3) : 469-76.**
8. Ryan CA. Protease inhibitors in plants: Genes for improving defenses against insects and pathogens. *Annu Rev Phytopathol* 1990 ; 28 : 425-49.
9. 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 (13) : 2395-408.
- 10. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, *et al.* Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018 ; 154 (3) : 529-539.**
11. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013 ; 145 (2) : 320-8.
12. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012 ; 10 : 13.
13. Volta U, Tovoli F, Cicola R, *et al.* Serological tests in gluten sensitivity (non celiac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012 ; 46 (8) : 680-5.
14. Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F, *et al.* High proportions of people with nonceliac wheat sensitivity have autoimmune disease or antinuclear antibodies. *Gastroenterol* 2015 ; 149 (3) : 596-603.
15. **Catassi C, Elli L, Bonaz B, *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015 ; 7 (6) : 4966-77.**
16. Elli L, Roncoroni L, Bardella MT. Non-celiac gluten sensitivity: Time for shifting the grain. *World j Gastroenterol* 2015 ; 21 (27) : 8221-6.