

Intolérances alimentaires

Au-delà des allergies alimentaires, les intolérances alimentaires sont la cause de manifestations d'inconfort abdominal pléïomorphiques. L'intolérance au gluten (maladie coeliaque) et l'intolérance au lactose sont les mieux connues. Plus récemment, de nouvelles formes d'intolérance sont discutées, de physiopathologie et de présentation différentes, notamment la mieux connue, celle d'une sensibilité non-coeliaque au gluten. Elles contribuent à des manifestations d'intestins irritables. Les caractéristiques de ces diverses intolérances, dont les mécanismes sont encore largement mal connus, seront revues et mises dans le contexte de notre mode occidental de régime alimentaire.

F. Spertini est médecin-chef et prof. associé au Service d'immunologie et allergie du CHUV à Lausanne. Son intérêt pour l'allergie l'a conduit à collaborer avec de nombreux gastroentérologues au diagnostic de certains cas difficiles d'inconforts abdominaux d'origine incertaine, d'où l'intérêt développé pour les intolérances alimentaires au-delà des seules allergies.



Plan

- Physiopathologie
- Intolérance au gluten
 - Maladie coeliaque
 - Sensibilité au gluten non coeliaque
- Intolérance au lactose
- Intolérance aux FODMAPs
- Conclusions

Un peu de physiopathologie

- Allergie immédiate
 - Exemple
 - Allergie aux crustacés
 - Urticaire
 - Asthme
 - Anaphylaxie
 - Maladie médiée par les anticorps IgE
 - Réaction en quelques minutes
 - Le système immunitaire apprend à reconnaître l'allergène spécifiquement



Un peu de physiopathologie

- Réaction retardée (et autoimmune)
 - Exemple
 - maladie coeliaque ou coeliaquie ou "intolérance" au gluten
 - Le système immunitaire reconnaît la protéine *gluten* (antigène) et développe une réponse cellulaire et des anticorps IgG contre cette protéine et d'autres antigènes du soi
 - Prend des jours à années à s'installer
 - PAS D'ANTICORPS IgE



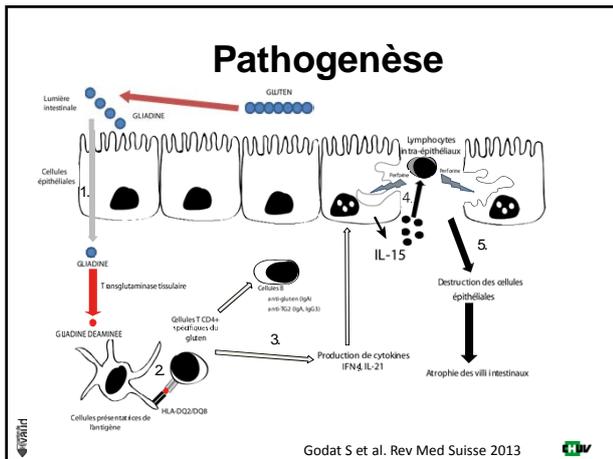
Un peu de physiopathologie

- Intolérance
 - Exemple: au lactose
 - Due à un déficit enzymatique, lactase
 - Trouble de la dégradation du lactose
 - *Aucune reconnaissance spécifique du système immunitaire*



La coeliaquie: épidémiologie

- Prévalence 0.6-1%
- Ratio homme:femme 2:1
- Age moyen d'apparition 45 ans



Populations à risque

Parents du 1 ^e degré	10-15%
Diabète de type 1	3-16%
Thyroidite Hashimoto	5%
Syndrome de Down	5%
Turner	3%
Déficit en IgA	9%

Autres maladies autoimmunes (HAI, Sjögren, néphropathie à IgA, MICI)

Rubio-Tapia A et al. Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 983-7; Volta U et al. Expert Rev gastroenterol hepatol 2011; 5: 479-87; Sattar N et al. J Pediatr 2011; 158: 272-5; Wouters J et al. J Pediatr 2009; 154: 239-42; Frost AR et al, Eur J endocrinol 2009; 160:675-9; Lenhardt A et al. Dig Liver Dis 2004; 36: 730-4

Risque génétique

Haplotype	HLA-DQ molecules	Risk for CD	Risk for T1D
DQB1*02:01-DQA1*01:01	HLA-DQ2.5	+++	-
DQB1*02:02-DQA1*01:01	HLA-DQ2.5	+++	-
DQB1*02:03-DQA1*01:01	HLA-DQ2.5	+++	-
DQB1*03:01-DQA1*01:01	HLA-DQ8	+	+
DQB1*03:02-DQA1*01:01	HLA-DQ8	+	+
DQB1*03:03-DQA1*01:01	HLA-DQ8	+	+
DQB1*03:04-DQA1*01:01	HLA-DQ8	+	+
DQB1*03:05-DQA1*01:01	HLA-DQ8	+	+
DQB1*03:06-DQA1*01:01	HLA-DQ8	+	+
DQB1*03:07-DQA1*01:01	HLA-DQ8	+	+

- CD: 90% ont 1-2 copies HLA- DQ2.5. 10% DQ8
- Hétérozygotes DQ2.5 ou DQ8: Risque augmenté de T1D
- Nécessaire mais pas suffisant! Prévalence de 30% dans la population générale
- CD uniquement chez 2-5% des porteurs

Test génétique pas suffisant pour poser le diagnostic!

Meresse B et al. Immunity 2012; 36: 907-19

Coeliaquie classique

- Symptômes digestifs très variables
 - Ballonnements, flatulences, crampes abdominales
 - Diarrhées chroniques
 - Cas extrêmes: stéatorrhée
 - En général, lien de causalité avec consommation de gluten non rapporté par le patient (≠ sensibilité au gluten)

Manifestations cliniques dermatologiques

Dermatite atopique

Dermatite herpétiforme

Kératose folliculaire

Manifestations cliniques

- Neuropsychiatriques:** Troubles de l'humeur, ataxie, épilepsie, troubles visuels
- Hématologiques:** Hyposplénisme avec thrombocytose
- Hépatiques:** ↑ ALT, fibrose, cirrhose
- Liées aux carences en vitamines liposolubles, à la Dénutrition
- Cancer de l'intestin grêle
- Déficit en fer:** Anémie
- Déficit en vit D et calcium:** Ostéomalacie, ostéoporose

Outils sérologiques

- **Anticorps anti-transglutaminases tissulaire (anti-tTG) type IgA:** Meilleur test de dépistage
 - Sensibilité 93%
 - Spécificité 96.5%
- **Anticorps anti-gliadin déamidée type IgA:** Un peu moins performant
 - Sensibilité 87.8%
 - Spécificité 94.1%

Lewis NR et al, Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 73-81

Outils sérologiques

- **Anti-tTG IgG:** Si IgA déficient
- **Anti-endomysium:** gold standard
- **Anti-gliadine:** performance moins bonne



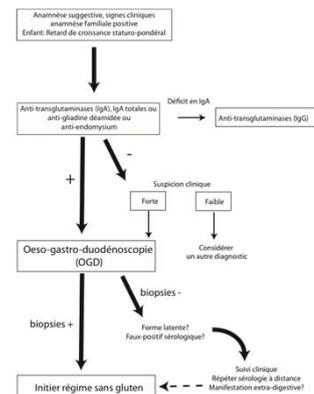
Dépistage rapide (POCT)

- **Test salivaire:** Bonne performance. Probablement utile dans la population pédiatrique
- **Tests capillaires:** Dirigés contre la gliadine déamidée. Sensibilité et spécificité moins bonne que les outils classiques. Encore non validé



Bonamico M et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 Jan;52(1):17-20
 Bienvenu, F. et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24: 1418-1423.

Comment procéder pour établir le diagnostic de coeliaquie?



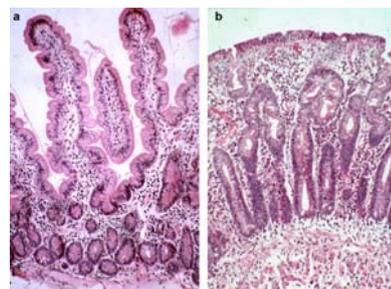
Maillard MH. Leading Opinions in Internal Medicine.

Diagnostic: OGD et histologie



Souvent décrit comme normal!!

Histologie



Godat S et al. Rev Med Suisse 2013

Traitement: régime d'exclusion

- **Froment (blé et dérivé), seigle et orge**
- **Boissons** maltées, bières, sodas
- **Médicaments** avec gluten, colorants, émulsifiants, additifs
- **Lire chaque composition** des aliments, médicaments, produits consommables

www.coeliakie.ch

Pièges classiques

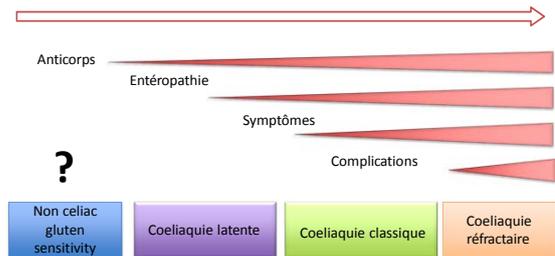
- Bouillons, soupes
- Bonbons, sucreries
- Sauces, marinades, sauce soja
- Salades préparées
- Thé aux herbes
- Viandes, fruits de mer préparés
- Baumes pour les lèvres
- Médicaments
- Jouets, pâte à modeler
- Dentifrices

Godat S et al. Rev Med Suisse 2013

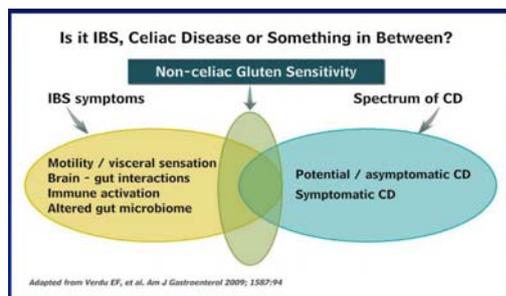
Conclusions

- Prévalence élevée et sous-diagnostic probable
- A considérer à tout âge
- Pas uniquement une maladie digestive
- Spectre de sévérité clinique
- Dépistage par sérologies en général suffisant
- Faire une OGD uniquement si sérologies + ou haute suspicion clinique

Histoire naturelle et spectre de l'intolérance au gluten



Coeliaquie versus NCGS versus IBS



Adapted from Verdu EF, et al. Am J Gastroenterol 2009; 104:9-14

Sensibilité au gluten non-coeliaquie (NCGS)

TABLE 1. Clinical Features of Gluten Sensitivity in Patients on a Gluten-containing Diet

	No. (%)
Gluten sensitivity patients	78
Intestinal Symptoms (at least 1 intestinal symptom)	75 (96%)
Abdominal pain	60 (77%)
Bloating	56 (72%)
Diarrhea	31 (40%)
Constipation	14 (18%)
Extraintestinal Symptoms (at least 1 extraintestinal symptom)	76 (97%)
Foggy mind	33 (42%)
Tiredness	28 (36%)
Eczema and skin rash	26 (33%)
Headache	25 (32%)
Joint/muscle pain	22 (28%)
Leg/arm numbness	13 (17%)
Depression	12 (15%)
Anemia	12 (15%)

2% des patients remplissant les critères de Rome III ont une coeliaquie histologiquement avérée

Korkut E et al. Eur J Intern Med 2010; 21: 389-92. Volta U et al. J Clin Gastroenterol. 2012;46:680-5.

Sensibilité au gluten (NCGS)

Analyse	NCGS	Celiac
IgA anti-gliadin	7.7%	75%
IgG anti-gliadin	56.4%	81.2%
IgG anti-DGP	1.3%	88.7%
IgA anti-tTG	0%	98.7%
IgA anti-endomysium	0%	95%

	HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8	Mild Intestinal Lesions (Marsh 1)	HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 Plus Marsh 1
(A) GS with AGA (IgG and/or IgA)	23/48 (48%)	23/48 (48%)	11/48 (23%)
(B) GS without AGA	13/30 (43%)	10/30 (33%)	5/30 (17%)

Plus proches de la coeliaque

Volta U et al. J Clin Gastroenterol. 2012;46:680-5.

Sensibilité au gluten non-coeliaque (NCGS)

Table 2. Clinical and Pathogenic Differences among Celiac Disease, Gluten Sensitivity, and Wheat Allergy.

Variable	Celiac Disease Weeks to years	Gluten Sensitivity Hours to days	Wheat Allergy Minutes to hours
Interval between exposure to gluten and onset of symptoms	Weeks to years	Hours to days	Minutes to hours
Pathogenesis	Autoimmunity (innate and adaptive immunity)	Possibly innate immunity	Allergic immune response
HLA	Restricted to HLA-DQ2 or HLA-DQ8 (in approximately 97% of positive cases)	Not restricted to HLA-DQ2 or HLA-DQ8 (HLA-DQ2-positive, HLA-DQ8-positive, or both in 50% of patients)	Not restricted to HLA-DQ2 or HLA-DQ8 (HLA-DQ2-positive, HLA-DQ8-positive, or both in 35-40% of patients, similar to the general population)
Autoantibodies	Almost always present	Always absent	Always absent
Enteropathy	Almost always present	Always absent (slight increase in the intraepithelial lymphocyte count)	Always absent (eosinophils in the lamina propria)
Symptoms	Both intestinal and extraintestinal, gastrointestinal symptoms not distinguishable from those of gluten sensitivity and wheat allergy	Both intestinal and extraintestinal, gastrointestinal symptoms not distinguishable from those of celiac disease and wheat allergy	Both intestinal and extraintestinal, gastrointestinal symptoms distinguishable from those of celiac disease and gluten sensitivity symptoms
Complications	Coexisting conditions; long-term complications	Absence of coexisting conditions and long-term complications	Absence of coexisting conditions; short-term complications (including anaphylaxis)

Fasano A et al. N Engl J Med 2012; 367: 2419-26

Causes de la NCGS

- Encore mal connue
- Forme de transition vers la coeliaque?
- Forme d'intolérance liée
 - Au régime alimentaire lui-même?
 - Rôle du gluten? du blé? des FODMAPs ("Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols) riches en fructose, en lactose?
- Pathologie inflammatoire dépendante de l'immunité innée
 - TH1 avec réduction des T régulateurs
 - Induction par un inhibiteur de l'amylase/trypsine du blé (ATI) Junker & Schuppan et al., JEM, 2012
- Intolérance par anomalie enzymatique ?
- Forme de gluten ou quantité de gluten inhabituelle? Transformation industrielle?



Une véritable épidémie!



30% des Américains??

Does non-celiac gluten sensitivity really exist?



Djokovic et son régime alimentaire sans gluten.....meilleure forme physique, grande résistance et succès sportifs

Intolérance au lactose: prévalence



Recommandations de la SSN, 2013

Pathophysiologie

- Insuffisance en lactase, lactose non scindé (glucose et galactose)
- Le lactose non digéré est fermenté par des bactéries dans le gros intestin
 - Production de gaz et appel d'eau dans le gros intestin,
 - ballonnements, coliques ou diarrhées
- L'intolérance au lactose peut être congénitale ou se développer au fil de la vie

Symptômes

- L'intensité des symptômes varie selon
 - la quantité de lactose consommé
 - l'activité restante de la lactase
 - la composition de la flore du gros intestin
- La plupart du temps, les symptômes d'une intolérance au lactose se manifestent entre 30 minutes et deux heures après un repas contenant du lactose.

Symptômes

- Les symptômes intestinaux
 - ballonnements, sensation de réplétion, flatulences
 - douleurs abdominales, crampes d'estomac
 - diarrhées ou coliques
 - Nausées, vomissements
- Les symptômes systémiques
 - maux de tête
 - troubles de la concentration
 - fatigue chronique
 - douleurs musculaires
 - douleurs articulaires
 - troubles du rythme cardiaque
 - aphtes (petites ulcérations dans la bouche ou sur les lèvres)



Diagnostic

- Eviction du lactose pendant 15 j.
- Test du *breath test* (hydrogène) après charge en lactose
- S'assurer qu'il ne s'agisse pas d'une allergie au lait (médiée par les IgE)
 - Mais réactions différentes et à d'autres aliments (fromages>>lait)

Teneur en lactose

Produits laitiers	Teneur en lactose/tolérance	Alternative
Lait, beurre, petit lait	Contiennent relativement beaucoup de lactose et sont difficiles à digérer pour la plupart des intolérants.	Lait dé lactosé (sans lactose)
Crème (crème fouettée)	La crème, qui contient du lactose, est normalement consommée en petite quantité et est donc bien tolérée.	Crème sans lactose
Yogourt, lait acidulé	Le lactose est déjà en partie dégradé, c'est pourquoi les intolérants digèrent mieux ces produits que le lait. Cela vaut la peine de les tester.	Yogourt dé lactosé (sans lactose)
Stéaré, blanc battu, cottage cheese, ricotta, feta, mozzarella	Teneur en lactose moyenne, tolérance à tester.	Fromage frais pauvre en lactose
Fromage à pâte molle (brie, camembert) et fromage à pâte mi-dure (emmental, comté, gruyère) et fromage à pâte extra-dure (parmesan, gruyère)	Ne contiennent que des traces de lactose et sont bien digérés.	
Fromage à pâte dure (emmentaler, gruyère) et fromage à pâte extra-dure (parmesan, gruyère)	Sont exempts de lactose et bien digérés.	
Beurre	Le beurre ne contient pratiquement pas de lactose.	

Régime sans lactose

- Déterminer la dose individuelle qui ne donne pas de symptômes

Recommandations de la SSN, 2013

Produits de substitution

- Produits "sans lactose"
 - Dé lactosés parce que traités par des lactases
 - <0.1 g de lactose /100g ou mL
- Lait de riz, soja...cave déficit en calcium
 - Lait de cabris, chèvre etc...ne sont PAS des alternatives
- Lactases
 - Partiellement efficaces car aussi ...digérées

Une autre source potentielle d'intolérance, les FODMAPs

Type de sucre	Sucres visés	Sources
Oligosaccharides	FOS (fructo-oligosaccharides), GOS (galacto-oligosaccharides)	Blé, orge, seigle, oignons, poireaux, ail, échalote, artichaut, betterave, fenouil, petits pois, chicorée, pistache, noix de cajou, légumineuses, lentilles et pois chiches
Disaccharides	Lactose	Lait, fromages frais non affinés
Monosaccharides	Fructose (lorsqu'il est en excès par rapport au glucose)	Pomme, poire, mangue, cerise, pastèque, asperge, sucre de table, pois mange-tout, miel, sirop de glucose-fructose
Polyols	Sorbitol, mannitol, maltitol et xylitol	Pomme, poire, abricot, cerise, nectarine, pêche, prune, pastèque, champignon, chou-fleur, chewing-gums et sucreries diverses

- Pas de tout ou partiellement digérés et absorbés au niveau de l'intestin grêle
 - Une certaine quantité transite donc jusqu'au côlon.
- Distension du gros intestin via un effet osmotique et production de gaz par fermentation des sucres par la flore intestinale
- Cette distension jouerait un rôle prépondérant dans les douleurs intestinales ou l'accélération du transit
- Les gaz produits sont également à l'origine des flatulences

Shepherd SJ, et al. (2013) *The Am J Gastroenterology* ; 108:707-717.

Conclusions

- Lors de symptômes alimentaires, distinguer l'allergie de l'intolérance
- Mettre en place un régime d'éviction partielle ou complète selon les cas
- Probablement penser à retrouver une alimentation qui permette d'améliorer la microbiote intestinale et évite les produits industriels "déséquilibrés"

