

ALLERGIES, HYPERSENSIBILITES ET INTOLERANCES ALIMENTAIRES : LE POINT DE VUE EN MICRONUTRITION

Didier CHOS
Institut Européen de Diététique et de Micronutrition*
Péricentre 3 - 14000 Caen
DChos14@aol.com

Les réactions anormales aux aliments sont habituellement classées en 2 catégories, les hypersensibilités alimentaires dont les allergies et les intolérances alimentaires, selon que le système immunitaire est impliqué ou non :

- Les hypersensibilités alimentaires correspondent à l'ensemble des manifestations cliniques liées à une réponse immunologique démesurée ou inappropriée dirigée contre des molécules alimentaires.

- Le terme intolérance alimentaire inclue les réactions toxiques, pharmacologiques et métaboliques qui n'impliquent pas le système immunitaire.

Cette classification ne satisfait pas le clinicien pour plusieurs raisons :

- Où placer l'intolérance au gluten dont l'origine est probablement immunologique dans cette classification ?

- Quels sont les liens unissant les affections liées aux intolérances aux bactéries de la flore intestinale (maladie de Crohn en particulier) et celles liées aux intolérances alimentaires ?

- Existe-t-il un terrain digestif prédisposant à l'installation de réactions anormales aux aliments, et quels rôles peuvent jouer l'inflammation digestive et l'hyperperméabilité intestinale ?

- Sur le plan pratique, doit-on pratiquer une éviction de tout aliment suspect, selon quel critère, et ainsi prendre le risque de perturber l'équilibre alimentaire et la densité nutritionnelle ?

Nous allons dans une première partie proposer un modèle intégré de l'intolérance alimentaire à la notion d'équilibre de l'écosystème intestinal, premier principe essentiel du concept de micronutrition.

Nous étudierons ensuite la chronologie des événements débouchant sur les manifestations cliniques liées aux intolérances alimentaires ce qui nous permettra d'envisager une classification plus lisible pour le praticien. Enfin, nous envisagerons les acteurs les plus intéressants sur le plan nutritionnel et micronutritionnel pour satisfaire aux besoins des personnes en difficulté avec les aliments.

I. Ecosystème intestinal et tolérance alimentaire

A. Les éléments constitutifs du trépied de l'écosystème intestinal

L'écosystème intestinal comprend 3 éléments principaux en interaction permanente : - la flore, relativement stable chez un individu au cours de sa vie. Elle représente 10^{14} cellules, soit 10 fois plus que de cellules humaines ;

- le système immunitaire (plus de 50% de celui-ci est localisé dans le tube digestif) ;
- l'unité fonctionnelle – cellules intestinales (entérocytes, colonocytes, jonctions serrées) – mucines (constituants principaux du mucus).

Bien tolérer les aliments et nos propres bactéries, assurer l'étanchéité intercellulaire des muqueuses intestinales dépend de la régulation adéquate des interactions entre les 3 éléments essentiels de l'écosystème intestinal. Un dysfonctionnement de l'un ou l'autre des éléments de cet écosystème va avoir des conséquences immédiates en terme de santé.

1. Le 1^{er} élément de l'écosystème intestinal : la flore

La flore a d'innombrables fonctions dont certaines sont indispensables pour assurer la tolérance orale et l'imperméabilité intestinale :

- la digestion des aliments : pour dégrader les antigènes potentiellement néfastes ;
- la synthèse de substances qui ont des effets métaboliques bénéfiques pour la trophicité cellulaire : acides gras volatils, vitamines B9 et K ... ;
- « l'effet de barrière », qui assure la défense vis à vis de l'implantation de bactéries pathogènes ou opportunistes ;
- l'induction de la tolérance vis à vis des aliments et des souches de la flore intestinale.

2. Le 2^{ème} élément de l'écosystème intestinal : le système immunitaire intestinal

Le système immunitaire intestinal (S.I.I.) est contraint par la nature des antigènes rencontrés de se diversifier pour :

- Protéger l'hôte vis à vis des microorganismes pathogènes provenant de l'environnement et empêcher les souches de la flore de l'hôte de passer dans le compartiment systémique (mécanisme appelé translocation). Pour cela, le S.I.I. développe des réactions de type sécrétion d'anticorps (notamment la synthèse d'IgAs, particulièrement bien adaptée aux conditions de l'intestin) et une immunité cellulaire de type essentiellement cytotoxique.

- Tolérer les substances étrangères « bénéfiques », inoffensives habituellement, en transit ou résidentes (protéines alimentaires, flore, probiotiques...). Le S.I.I. devra développer des réactions immunitaires de type « suppressif » qui le détourneront des réponses immunitaires « classiques » contre ces protéines étrangères (tolérance orale).

Si ces mécanismes de tolérance ne fonctionnent pas ou mal, des réponses immunitaires vis à vis de ces antigènes habituellement inoffensifs vont se développer. Elles donneront lieu à des réactions de type hypersensibilité (I, II, III, IV) ou auto-immunes.

3. Le 3^{ème} élément de l'écosystème intestinal : l'unité fonctionnelle cellules intestinales-mucines

3.1. L'épithélium intestinal : interface majeure

Une des premières fonctions de l'épithélium intestinal est de constituer une barrière physique entre le contenu de la lumière intestinale, imprévisible et potentiellement pathogène, et l'environnement. Il règle les mouvements d'eau et d'électrolytes, et contribue aux processus immunologiques de la muqueuse.

3.2. L'épithélium sécrète des agents antimicrobiens

L'épithélium est capable de produire des agents antimicrobiens : peptides trefoil, petites protéines résistantes aux protéases qui protègent contre certaines toxines bactériennes ou des agents chimiques ; cellules de Paneth, capables de détecter et d'attaquer des bactéries entrant dans les cryptes situées entre les villosités.

3.3. Les mucines : des glycoprotéines aux rôles multiples

Les mucines sont les constituants biochimiques majeurs du mucus et se définissent comme des macromolécules type glycoprotéines. Ces glycoprotéines confèrent au mucus ses propriétés physico-chimiques et biologiques spécifiques. La synthèse des mucines est assurée par les cellules caliciformes et contrôlée par au moins 16 gènes MUC. Chaque muqueuse élabore une sécrétion de mucus où se définit un équilibre qualitatif et quantitatif d'un certain nombre de mucines réalisant un phénotype spécifique de l'individu.

Les rôles des mucines sont multiples. Elles protègent l'endothélium de surface à l'égard de multiples agressions potentielles : chimique, mécanique, bactérienne et physique. Elles assurent le renouvellement cellulaire. Elles déploient des récepteurs spécifiques des souches de la flore de l'hôte, assurant une partie non négligeable de la colonisation bactérienne. Enfin, elles constituent une source nutritive pour un certain nombre de bactéries de la flore de l'hôte.

B. Les interactions entre les 3 éléments de l'écosystème intestinal

Un point capital : interaction entre flore et système immunitaire intestinal

ü La flore constitue le stimulus majeur pour le tissu lymphoïde

Les animaux axéniques (sans germes) n'ont, malgré une exposition à un grand nombre d'antigènes (Ag) alimentaires, pas ou peu de tissu lymphoïde muqueux ou d'anticorps sécrétoires de type Ig A (IgAs) alors que chez les animaux axéniques secondairement colonisés par une flore intestinale, la quantité de tissu lymphoïde muqueux augmente tout au long de l'intestin et les IgAs sont produites en grande quantité. Ce phénomène, qui comporte une infiltration de la *lamina propria* par des lymphocytes et des plasmocytes a été dénommé « inflammation physiologique », car son importance est habituellement limitée dans l'intestin normal.

ü Flore et activités immunostimulantes

L'établissement de *Bifidobacterium* au cours des premiers jours de la vie d'un enfant pourrait avoir un rôle prépondérant sur le développement des réactions immunitaires protectrices.

ü Flore et tolérance orale

M.C MOREAU et coll. ont également montré que la tolérance orale était essentiellement attribuable à *E. coli*.

II. Intolérances aux aliments et aux souches de la flore

Les différents éléments que nous venons d'étudier permettent de suggérer que toute dysrégulation ou déséquilibre de l'écosystème intestinal est bien à l'origine des réactions anormales vis à vis des aliments et des souches de la flore intestinale.

Les intolérances aux aliments et aux souches de la flore intestinale (antigènes habituellement inoffensifs) se manifestent sur un terrain prédisposé. Elles vont fréquemment induire des dysfonctionnements immunitaires dont certains vont se traduire par des réactions de type hypersensibilité (I, II, III, IV) et/ou auto-immunes. Ces dérèglements immunitaires auront souvent comme conséquence des phénomènes inflammatoires et une hyperperméabilité intestinale.

Nous pouvons résumer la chronologie des événements menant aux différentes situations cliniques liées aux différents types d'intolérance.

- ü Origine : déséquilibre de l'écosystème intestinal
- ü Mécanismes physiopathologiques:
 - intolérances aux aliments et aux souches de la flore
 - inflammation
 - hyperperméabilité
- ü Conséquences : digestives et extradigestives

Les Eléments physiopathologiques

1. Les dysfonctionnements immunitaires

On regroupe sous le nom d'hypersensibilités les réponses inopportunes contre des substances habituellement inoffensives. Il s'agit de réponses immunes en absence d'infection. Néanmoins, ces réponses sont essentiellement de même nature que les réponses immunes contre des agents infectieux, seuls les antigènes impliqués diffèrent.

Les réactions d'hypersensibilités peuvent se répartir en 4 types :

- Type I : allergies avec production d'IgE et réactions qui surviennent dans les secondes ou minutes qui suivent le contact avec l'antigène ;
- Type II : l'allergène se trouve à la surface des cellules : en s'y fixant, l'anticorps (IgG essentiellement, parfois IgM) active le complément et les cellules sont attaquées comme si elles étaient des bactéries ;
- Type III : l'allergène est soluble, des complexes immuns se forment dans les tissus où l'antigène est présent ;
- Type IV : elle se produit en absence d'anticorps. Elle est dépendante de lymphocytes T4 (Th₁) ou T8 sensibilisés par l'antigène qui libèrent des cytokines, attirant et activant les macrophages ; ceux-ci provoquent des lésions tissulaires.

2. L'inflammation

L'inflammation est le reflet du déséquilibre de l'écosystème intestinal. L'hypothèse inflammatoire est aujourd'hui largement proposée dans le syndrome de l'intestin irritable. Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à l'établissement de cette inflammation intestinale :

- un déséquilibre de la flore avec installation d'un changement de l'activité métabolique et immunologique de la flore et perturbation progressive des autres éléments de l'écosystème intestinal ;
- une intolérance alimentaire ;
- des antécédents d'entérocite infectieuse : l'inflammation intestinale, habituelle lors des épisodes d'entérocite infectieuse, pourrait persister malgré l'élimination de l'agent pathogène.

3. L'hyperperméabilité intestinale

Une des fonctions de la muqueuse intestinale est d'assurer un rôle de barrière vis à vis des substances potentiellement toxiques ou antigéniques. Les jonctions serrées constituées d'une trentaine de protéines et stabilisées par un cytosquelette d'actine empêchent les macromolécules de s'infiltrer entre les cellules adjacentes des muqueuses (passage intercellulaire ou paracellulaire) et assurent à elles seules l'imperméabilité de l'épithélium intestinal.

Le fonctionnement des jonctions serrées est un phénomène dynamique régulé par de nombreux facteurs physiologiques (médiators intracellulaires, système nerveux entérique, nutriments dont les $\omega 3$) et pathologiques (inflammation, infection ...). L'inflammation et ses médiateurs jouent un rôle fondamental dans la modulation de la perméabilité intestinale.

III. Les éléments nutritionnels et micronutritionnels modulant la fonctionnalité de l'écosystème intestinal

è Les éléments :

- A- Les probiotiques.
- B- Les fructo-oligosaccharides (F.O.S).
- C- Le thé vert et le zinc.
- D- La glutamine et l'arginine.
- E- Les polyamines.

è De l'exclusion alimentaire au concept d'adaptation alimentaire

Conclusions

Le problème des intolérances alimentaires interpelle le médecin praticien à 2 titres :

- Sont-elles totalement ou en partie responsables des fréquents troubles fonctionnels digestifs rencontrés en consultation quotidienne ?
- Que faire et quels conseils nutritionnels pertinents proposer à tous ces patients qui accusent et parfois diabolisent certains aliments ou toute l'alimentation moderne, et se soumettent volontairement ou sur conseil à des exclusions parfois drastiques de certains groupes alimentaires ?

La modélisation des réactions anormales aux aliments intégrées aux réactions anormales aux souches de la flore comme phénomènes secondaires à un déséquilibre de l'écosystème intestinal nous ouvre des perspectives intéressantes en termes de compréhension plus globale des perturbations digestives et également des possibilités d'intervention nutritionnelle et micronutritionnelle adaptée à chaque patient.

**L'I.E.D.M est un institut de formation et de perfectionnement en diététique et micronutrition qui s'adresse aux professionnels de la santé.*