

Mise au point

La sensibilité au gluten non maladie cœliaque. Où en sommes-nous en 2016 ?

Non-coeliac gluten sensitivity (NCGS): The position in 2016

P. Molkhou

Université René-Descartes, 8, rue du Grand-Veneur, 91450 Soisy-sur-Seine, France

Reçu le 1^{er} octobre 2016 ; accepté le 3 octobre 2016

Disponible sur Internet le 11 novembre 2016

Résumé

La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) est une entité nouvelle qui se distingue des autres pathologies liées à la consommation du gluten. En particulier, elle se distingue de la maladie cœliaque par l'absence de lésions muqueuses et d'atrophie villositaire. Des anticorps anti-gliadine peuvent être élevés mais on ne retrouve pas d'anti-transglutaminase. La SGNC paraît beaucoup plus fréquente que la maladie cœliaque avec des symptômes digestifs peu spécifiques et l'absence de manifestations extra-digestives à l'exception de pathologies psychiatriques dont le lien reste controversé. Le diagnostic repose sur l'histoire clinique, l'élimination d'une maladie cœliaque et les tests d'exclusion-réintroduction du gluten. Il apparaît qu'il existe un chevauchement avec le syndrome du côlon irritable et la SGNC est certainement un cadre d'attente avec des sous-groupes caractérisés par une pathogénie, une histoire clinique et une évolution différente.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Sensibilité au gluten non cœliaque ; Intolérance au gluten ; Blé ; Maladie cœliaque ; Pathogénie

Abstract

Non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) is a new entity that has been distinguished from other diseases associated with gluten consumption. In particular, it differs from coeliac disease in terms of absence of mucosal lesions and atrophied villusities. While anti-gliadin antibodies may be numerous, no anti-transglutaminase is observed. NCGS occurs far more frequently in coeliac disease with relatively non-specific gastrointestinal symptoms and in the absence of extra-digestive signs, except for psychiatric diseases, where the association continues to be contested. Diagnosis is based on clinical history, elimination of coeliac disease and gluten elimination-reintroduction challenge tests. There appears to be some overlap with irritable bowel syndrome and NCGS certainly constitutes a framework of expectations with subgroups characterized by different types of pathogenesis, clinical history and course.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Non-coeliac gluten sensitivity; Gluten sensitivity; Wheat; Coeliac disease; Pathogenesis

1. Introduction

Jusqu'à une époque récente, l'intolérance au gluten désignait la maladie cœliaque (MC) ou l'allergie au blé (AB). Au cours de ces dernières années cependant, plusieurs études ont été publiées pour attirer l'attention sur l'existence chez un certain nombre de

patients d'une autre forme d'intolérance au gluten différente des maladies précédemment citées.

Ce nouveau syndrome a été désigné sous le terme « *non-coeliac gluten sensitivity* » (NCGS), en français « sensibilité au gluten non cœliaque » (SGNC) ou « *gluten sensitivity* » (GS). Il a été inclus dans la nouvelle liste publiée en 2012 dans les affections liées aux troubles liés au gluten. Les chercheurs pensent que la SGNC est le syndrome le plus fréquent de l'intolérance au gluten. De récentes études ont attiré l'attention sur l'existence d'une relation entre SGNC et maladies neuropsychiatriques en

Adresse e-mail : paul.molkhou@orange.fr

particulier dans l'autisme et la schizophrénie. Signalons que certains auteurs préfèrent la terminologie « NCWS » « sensibilité au blé non cœliaque » pour des raisons que nous présenterons.

2. Historique

La première observation date de 1978 lorsque Ellis et Linaker publièrent dans le Lancet [1] le cas d'une femme de 43 ans qui présentait plusieurs fois par jour de nombreuses selles molles sans sang ni mucus. La diarrhée était accompagnée de douleurs péri-ombilicales et de distension abdominale, mais cette patiente n'avait pas perdu de poids et son appétit était conservé. Les nombreux examens digestifs pratiqués ainsi que l'arrêt de tétracycline prise depuis 4 ans pour une acné n'apportèrent aucune modification, jusqu'au moment après 2 ans, un régime sans gluten fut entrepris et suivi dès le 4^e jour par la disparition de la diarrhée et sa réapparition dès la réintroduction du gluten dans son alimentation. La biopsie jéjunale était normale avec un taux normal de lymphocytes intra-épithéliaux. Le gluten fut rendu responsable puisque toutes les autres tentatives de traitement furent un échec.

Après cette publication, la SGNC disparut de la littérature à l'exception de quelques publications dont celle de Cooper et al. en 1980 [2]. Récemment redécouverte comme une entité, ce syndrome est caractérisé par des symptômes digestifs et extra-digestifs à la suite de l'ingestion d'aliments contenant du gluten chez des sujets ne souffrant ni de MC ni d'AB.

À la suite du travail d'Anna Sapone et al. qui fit date [3], décrivant en 2010 les éléments cliniques et diagnostiques de la SGNC, un nombre important d'articles ont été publiés par la suite par différentes équipes indépendantes confirmant que la sensibilité au gluten devait faire partie des affections liées au gluten. Cependant de nombreux aspects de la SG méritent d'être précisés concernant l'épidémiologie, la physiopathologie, les manifestations cliniques et le traitement. Dans le but d'obtenir un consensus pour une nouvelle nomenclature et une classification concernant ces affections liées au gluten, un panel d'experts s'est réuni pour la première fois à Londres en février 2011. Cette réunion aboutit à la publication d'une série de définitions pour la clinique et le diagnostic [4].

L'année suivante en 2012, lors d'une nouvelle réunion d'experts à Munich le terme *non-celiac gluten sensitivity* (NCGS) fut substitué à celui de *gluten sensitivity* (GS) pour éviter toute confusion avec la maladie cœliaque.

Bien que la SGNC soit déclenchée par des céréales contenant du gluten, la protéine alimentaire responsable n'a pas encore été identifiée et pourrait comprendre des composés différents du gluten comme :

- les inhibiteurs de l'amylase trypsine (ATI). Les protéines du blé appelées en anglais « *amylase trypsin inhibitors* » (ATI), agissent comme des pesticides naturels. Les chercheurs ont constaté que les ATI stimulaient des réponses immunitaires « innées » qui sont semblables à celles causées par le gluten. Il est possible que la consommation des ATI puisse être importante dans les premiers stades de la maladie

cœliaque. En outre, puisque ces ATI provoquent une réponse immunitaire dans les tissus intestinaux des non cœliaques, il est concevable que les ATIs puissent également être les coupables dans la sensibilité au gluten non cœliaque. Des études in vitro ont montré que ces inhibiteurs auraient un rôle majeur dans le déclenchement de la réponse immune innée au niveau des monocytes, macrophages intestinaux et cellules dendritiques pouvant éventuellement conduire à une SGNC. Les ATI du blé représentent une famille de plus de cinq protéines de faible poids moléculaire très résistantes à la protéolyse intestinale. Elles sont connues comme étant l'allergène majeur responsable de l'asthme du boulanger [5] ;

- l'existence de sucres comme les FODMAPs (Fermentable Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide and Polyols) [6] qui comprennent les fructo-oligosaccharides (FOS) dont les fructanes, les galacto-oligosaccharides (GOS) ou galactanes, le lactose, le fructose et les polyols (mannitol, xylitol, sorbitol) ont été également incriminés comme responsable de SGNC dans le blé au lieu du gluten.

Récemment une autre définition a été proposée : « *non-celiac wheat (protein) sensitivity* » définition qui pourrait prêter à confusion car d'autres céréales comme le seigle et l'orge qui contiennent du gluten pourraient être mal supportés par des sujets sensibles au gluten. En définitive, c'est le terme « sensibilité au gluten non maladie cœliaque (SGNC) » qui a été retenu pour le moment. Ce terme est actuellement utilisé pour décrire des personnes qui ne souffrent ni de la MC ni d'une AB et chez qui les symptômes intestinaux et extra-digestifs sont liés à l'ingestion du gluten et disparaissent dès la suppression du gluten.

On peut penser que la SGNC représente un groupe hétérogène avec différents sous-groupes caractérisés par une pathogénie, une histoire clinique et une évolution différente. Il apparaît aussi qu'il existe un chevauchement entre SGNC et le syndrome du côlon irritable (SCI). Par conséquent, il est nécessaire de posséder des critères de qualité pour diagnostiquer la SGNC. Le manque de marqueurs biologiques est un handicap pour étudier cette affection. C'est une des raisons pour lesquelles une réunion d'experts s'est tenue en octobre 2014 à Salerne en Italie pour trouver un consensus pour confirmer le diagnostic de la sensibilité au gluten non maladie cœliaque [7].

3. Affections liées au gluten

Le gluten peut être responsable de nombreux tableaux cliniques aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte [8] (Fig. 1). Ces tableaux sont souvent difficiles à discriminer car les symptômes décrits ne sont pas univoques.

On décrit ainsi :

- la maladie cœliaque qui apparaît chez des sujets génétiquement prédisposés lorsqu'ils ingèrent des produits contenant du gluten, la protéine principale du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine qui va déclencher une réponse immune. La MC touche au moins 1 % des populations occidentales

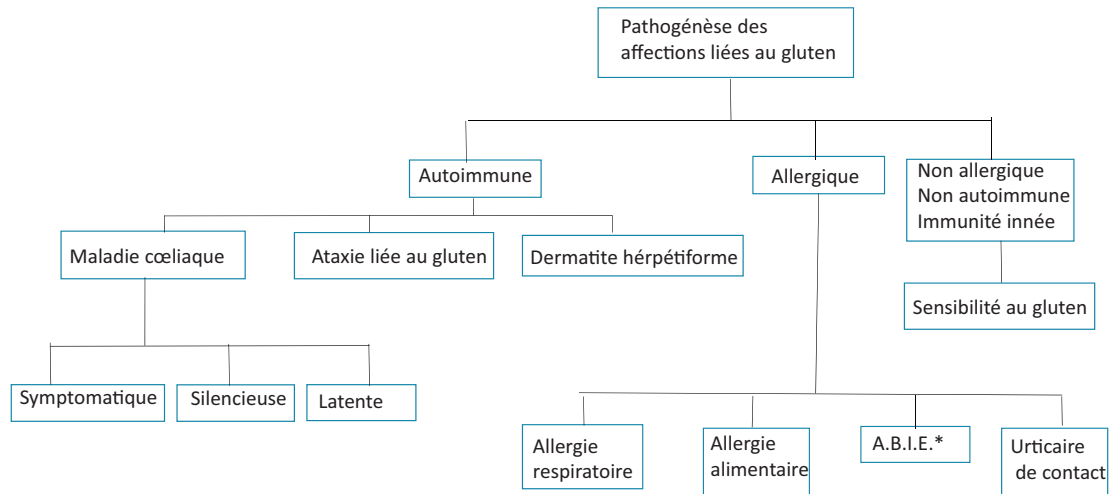


Fig. 1. Affections liées au gluten d'après Sapone et al. [8]. * : anaphylaxie au blé induite par l'effort.

entraînant une atteinte de l'intestin grêle et une élévation des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque, les anti-transglutaminases de type 2 (TG2) et les anti-endomysium (EMA). Plus de 95 % des patients atteints de MC expriment le génotype HLA-DQ2 alors que 5 à 10 % possèdent le génotype DQ8.

Le seul traitement est le régime strict à vie sans gluten. Après la digestion, les peptides du gluten sont déamidés par la transglutaminase tissulaire et reconnus par les lymphocytes T CD4+ intestinaux qui produisent alors des cytokines comme l'interféron γ , l'IL 4 et le TNF α , responsables des lésions inflammatoires et de l'atrophie villositaire. Une grande partie des symptômes cliniques de la MC expriment des signes de malabsorption (diarrhée, douleur, distension abdominale, ballonnement et des gaz). D'autres signes non spécifiques de la maladie (anémie ferriprive, fatigue, ostéoporose) font souvent partie du tableau :

- l'allergie au blé est une réaction IgE médiée envers les gliadines insolubles du blé. Les symptômes cliniques de l'AB apparaissent dans les minutes ou les heures suivant l'ingestion du gluten (prurit, œdème de la face, des yeux et du pharynx, rash cutané, respiration sifflante et possibilité d'une réaction anaphylactique gravissime). Les manifestations digestives ressemblent à celles de la MC sans toutefois entraîner une atteinte permanente de l'intestin ;
- la sensibilité au blé (NCWS) décrite par A. Carroccio de l'Université de Palerme (Italie) est considérée comme une forme non IgE médiée d'allergie alimentaire. Le retrait du blé de l'alimentation aurait un effet sur la flore intestinale et jouerait un rôle important dans le syndrome du côlon irritable (SCI) [9]. Cette nouvelle entité a été confirmée par ce même auteur après un test en double insu contre placebo effectué sur 276 patients. Cette étude a montré l'existence de 2 groupes de populations sur le plan clinique, le premier possède les caractéristiques de la MC, le second avec tous les signes évoquant une allergie alimentaire [10].

Dans une autre étude, ce même auteur a recherché si ces patients ne présentaient pas d'autres risques. Il a donc exploré dans une étude rétrospective 131 patientes dont 121 femmes atteintes de NCWS dans 2 hôpitaux en Italie entre 2001 à 2011 avec pour contrôle 151 patients atteints de MC et SCI pour rechercher si ces patients n'étaient pas porteurs de maladies auto-immunes (AD) et d'anticorps antinucléaires (ANA). Une autre série prospective a porté sur 42 patients dont 32 femmes diagnostiquées NCWS de juillet 2011 à mars 2014 dans 3 hôpitaux italiens. Cent patients avec une MC ou un SCI ont servi de contrôle. Le sérum de tous les patients fut prélevé pour rechercher la présence d'ANA. Les résultats ont montré dans l'étude rétrospective que 29 % de patients avec NCWS avaient développé surtout une maladie auto-immune « la thyroïdite d'Hashimoto » contre 4 % chez les patients atteints du SCI. Dans l'étude prospective 24 % des sujets NCWS, 20 % de MC et seulement 2 % de SCI développèrent des AD. Carroccio et al. ont conclu qu'une proportion importante de sujets NCWS et MC avec des ANA qui avaient développé une maladie auto-immune, étaient porteurs d'haplotypes DQ2/DQ8 par rapport aux patients SCI [11] ;

- le syndrome du côlon irritable (SCI) est une affection caractérisée par des manifestations digestives (douleurs abdominales, diarrhée) sans autre pathologie. Elle touche 15 % de la population. La relation entre SGNC et SCI est un sujet complexe car les symptômes du SCI sont fréquents chez les patients SGNC. Wasquez et al. ont montré que l'ingestion de gluten pouvait provoquer des manifestations digestives chez des sujets non MC, spécialement chez des patients SCI avec une diarrhée prédominante (SCI D) chez lesquels existait une augmentation de la perméabilité intestinale [12]. Le traitement est un régime évitant un certain nombre d'aliments comme les céréales, le café, le chocolat, les noix ainsi que des sucres comme les FODMAPS.

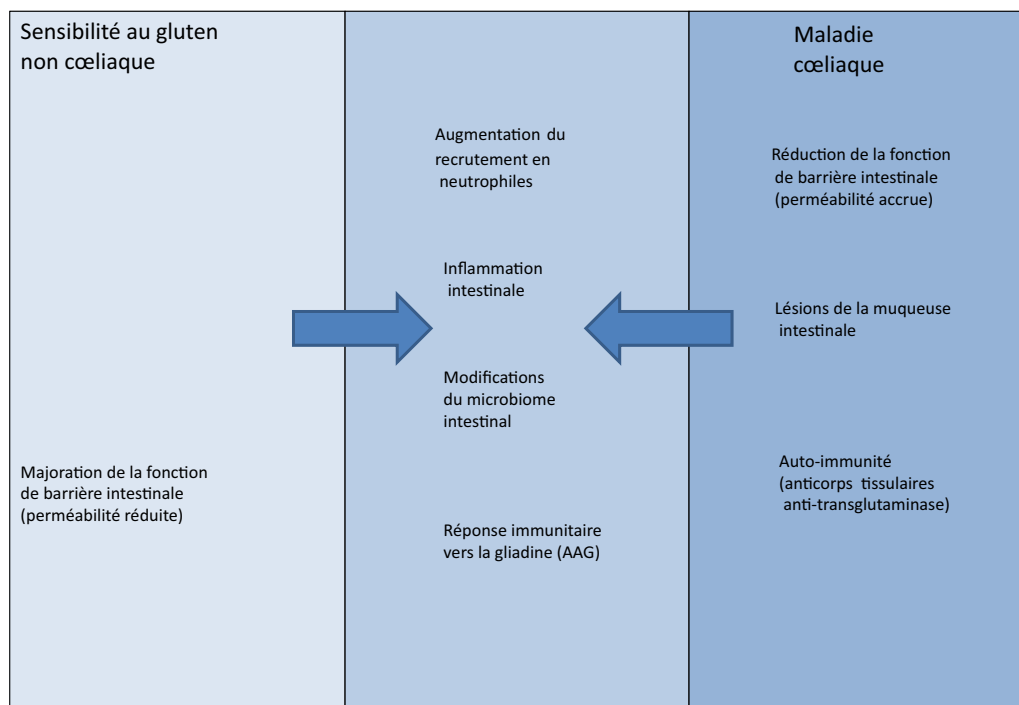


Fig. 2. Pathogénie de la sensibilité au gluten non cœliaque. AAG : anticorps anti-gliadine.

4. Épidémiologie et Histoire naturelle de la SGNC

La prévalence de la SGNC dans la population générale n'est pas connue, car souvent les patients se diagnostiquent eux-mêmes et se mettent sous régime sans gluten sans avis médical. D'après un certain nombre d'observations, la prévalence oscillerait de 0,5 % à 6 % et serait supérieure à la MC estimée à 1 %. La prévalence de la SGNC chez l'enfant est inconnue, mais une étude récente publiée chez 15 enfants par Ruggiero Francavilla et al. dans *Pediatrics* en 2014 a montré que cette affection pouvait atteindre des enfants de tous les âges dont tous les caractères ressemblaient à ceux rencontrés chez les adultes [13]. Elle prédominerait dans le sexe féminin dans le ratio de 1 pour 3, chez les jeunes et les adultes d'âge moyen. Actuellement, il n'existe pas de publications sur l'existence de complications majeures comme des lymphomes intestinaux, des tumeurs malignes ou des associations auto-immunes comme ce qui est observé dans la MC.

5. Génétique

La moitié des patients souffrants de SGNC sont porteurs des gènes exprimant une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 ou DQ8 [8]. Ces gènes ont été également observés chez des sujets atteints du syndrome du côlon irritable chez qui la diarrhée est le signe prédominant. Dans 95 % des cas, ces gènes sont retrouvés dans la MC et leur absence exclut le diagnostic de cette maladie. Ces gènes sont aussi présents chez des sujets sains dans une proportion de 30 % mais moins fréquents que chez les patients SGNC dont le taux est de 50 %.

6. Physiopathologie

La physiopathologie reste encore inconnue (Fig. 2). Il a été évoqué une augmentation de la perméabilité intestinale dans un sous-groupe de patients avec HLA DQ2/DQ8 positif, permettant à des antigènes intraluminaux d'accéder à la lamina propria [14,15]. D'autres études retrouvent au contraire une baisse de la perméabilité [16]. Déjà dans les années 1980, l'équipe de Saint Vincent de Paul avait étudié l'augmentation de la perméabilité intestinale dans la MC et avait attiré l'attention sur la précocité de sa réapparition avant même les signes biopsiques après tentative de réintroduction du gluten [17,18]. Des modifications du microbiome pourraient jouer un rôle. Il a été ainsi montré qu'une augmentation des bacilles gram-négatifs et une diminution des lactobacilles provoquaient une réaction inflammatoire de la muqueuse, en réponse à des antigènes du gluten [19].

Les études mécanistiques convergent pour montrer que dans la SGNC, la réponse immunitaire est essentiellement innée contrairement à la maladie cœliaque, pour laquelle la réponse immunitaire est aussi adaptative [20].

7. Manifestations cliniques

Les symptômes cliniques de la SGNC apparaissent tôt après l'ingestion de gluten, s'améliorent ou disparaissent après son retrait et réapparaissent habituellement dans les heures ou jours suivants après un essai de réintroduction. Alors que ce fait aurait pu être interprété comme un effet Placebo/Nocebo, le travail en 2011 de Biesiekierski et al. dans une étude en double insu randomisée contre placebo a plaidé en faveur de l'existence d'une réelle maladie due à SGNC.

Ces mêmes auteurs ont découvert que les symptômes de la SGNC qui ressemblaient à ceux du syndrome du côlon irritable (SCI) étaient significativement plus élevés dans le groupe des sujets traités (68 %) que chez les sujets sous placebo (40 %) [4].

Ces études suggèrent que les signes cliniques de la SGNC ressemblent à ceux du SCI marqués par des douleurs abdominales, des ballonnements, des troubles du transit intestinal (diarrhée ou constipation), et d'autres manifestations comme des maux de tête, des pertes de mémoire « *foggy mind* », des douleurs articulaires et musculaires, des manifestations cutanées (eczéma ou rash cutané) et une anémie.

Ces dernières années plusieurs études ont recherché les relations entre la prise d'aliments contenant du gluten et l'apparition de manifestations neurologiques et psychiatriques comme une ataxie, une neuropathie périphérique, une schizophrénie, un autisme, un état dépressif, une anxiété et des hallucinations [21–24].

Une des hypothèses proposées établit un lien entre le cerveau et le tube digestif (par exemple l'axe cerveau intestin) et considère qu'il existe une augmentation de la perméabilité intestinale en se référant au « syndrome de l'intestin perméable » [24]. Cette hypothèse expliquerait que les peptides du gluten ou d'autres protéines dérivées du blé traverseraient la barrière intestinale, atteindraient la circulation sanguine en entraînant soit une inflammation du système nerveux, soit le système endogène d'opiacés et la neurotransmission à l'intérieur du système nerveux. Des modifications induites par des aliments pourraient aussi atteindre le cerveau à travers l'axe microbiome cerveau intestin, là où le vague est un élément clé [25]. Actuellement, la relation entre la SGNC et les affections neurologiques est difficile à vérifier.

8. Critères diagnostiques de la SGNC

Le diagnostic repose sur l'exclusion de la MC et des AB, chez des patients dont les signes digestifs et extra-digestifs disparaissent sous régime sans gluten et réapparaissent lors d'un test de réintroduction en aveugle contre placebo [26–28]. Les patients souffrant de SGNC présentent des signes digestifs de type SCI associés à des signes extra-digestifs non spécifiques, essentiellement neuropsychiques ou neuromusculaires [28].

Peu d'études portent sur la présentation clinique de la SGNC mais elles retrouvent un même tableau clinique. On ne retrouve pas d'allergie au gluten (IgE spécifiques et tests cutanés négatifs). Les anticorps spécifiques de MC (IgA anti-TG) sont négatifs. Les IgG anti-gliadine sont positifs dans près de 50 %. Les biopsies duodénales sont normales ou avec une augmentation modérée des lymphocytes dans l'épithélium. HLA DQ2 et/ou DQ8 sont positifs dans près de 40 % des cas [8–27].

Aucun marqueur spécifique biologique n'a été identifié pour la SGNC.

Le diagnostic positif repose sur un test de provocation par voie orale visant à reproduire les symptômes [7].

Chez un patient préalablement soumis à un régime normal avec gluten, le protocole comporte 2 étapes :

- évaluer l'état clinique du patient après un régime sans gluten pendant 6 semaines ;
- mesurer les effets cliniques de la réintroduction du gluten sur une période de 3 semaines en double insu avec un apport de 8 g de gluten/jour après une période de traitement sans gluten. Cette période de réintroduction d'une semaine sera suivie par une période de 7 jours sans gluten et d'une nouvelle période de réintroduction du gluten.

9. Traitement

Le traitement repose sur le régime sans gluten identique à celui de la MC ou des AB, même si celui-ci n'a pas à être strict. Il convient après une phase de régime strict de trouver le seuil de tolérance du patient. Le manque de recul actuel ne permet pas de déterminer l'histoire naturelle de la pathologie [28].

10. Conclusion et perspectives d'avenir

La SGNC est une entité clinique récemment redécouverte distincte de la MC pour laquelle nous avons peu de certitude et de nombreux trous noirs.

La SGNC a été décrite au début des années 1980, mais depuis plus de dix ans un nombre de plus en plus important de patients souffrant de cette affection ont fait l'objet de nombreuses publications. Cependant, il n'est pas encore possible de savoir comment diagnostiquer et traiter cette affection étant donné que les mécanismes physiopathologiques sont peu clairs. C'est une raison pour laquelle en termes de connaissance, nous sommes avec la SGNC dans la même situation qu'avec la MC il y a 40 ans. Tant que nous n'aurons pas validé les marqueurs biologiques de cette affection [29], le protocole pour le diagnostic restera difficile et ne permettra pas d'entreprendre d'importantes études épidémiologiques pour en établir la prévalence. Les recommandations établies lors de la réunion des experts à Salerne en 2014 [7] permettront aux cliniciens de confirmer le diagnostic de cette affection.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1(8078):1358–9.
- [2] Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980;79:801–6.
- [3] Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, 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;152:75–80.
- [4] Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508–14.

- [5] Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012;209:2395–408.
- [6] Dharmapuri S, Hettich K, Goday PS. Contemporary dietary practices: FODMAPS and Beyond. *Adolesc Med State Art Rev* 2016;27: 109–14.
- [7] Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839–53.
- [8] Sapone A, Leffler DA, Mukherjee R. Non-celiac gluten sensitivity. Where are we now in 2015? *Pract Gastroenterol* 2015;39:40–8.
- [9] Carroccio A, Mansueto P, D'Alcamo A, Iacono G. Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1845–52.
- [10] Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1898–906.
- [11] Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F, Soresi M, Seidita A, Sciumè C, et al. High proportions of people with non-celiac wheat sensitivity have autoimmune disease or antinuclear antibodies. *Gastroenterology* 2015;149:596–603.
- [12] Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903–11.
- [13] Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *Pediatrics* 2014;164: 463–7.
- [14] Mooney PD, Aziz I, Sanders DS. Non-celiac gluten sensitivity: clinical relevance and recommendations for future research. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:864–71.
- [15] Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrero A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015;7:1565–76.
- [16] Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011;9:23.
- [17] Dupont C, Barau E, Molkhou P, Raynaud F, Barbet JP, Dehennin L. Food-induced alterations of intestinal permeability in children with cow's milk-sensitive enteropathy and atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:459–65.
- [18] Dupont C, Barau E, Dehennin L, Molkhou P. Measurement of intestinal permeability to sugars: application in the diagnosis of celiac disease and cow's milk protein enteropathy. *Pathol Biol (Paris)* 1987;35:1179–82.
- [19] Natividad JM, Huang X, Slack E, Jury J, Sanz Y, David C, et al. Host responses to intestinal microbial antigens in gluten-sensitive mice. *PLoS One* 2009;4:e6472.
- [20] Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
- [21] Jackson J, Eaton W, Cascella N, Fasano A, Santora D, Sullivan K, et al. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;159:539–42.
- [22] Genuis SJ, Lobo RA. Gluten sensitivity presenting as a neuropsychiatric disorder. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:293206.
- [23] Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity – an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1104–12.
- [24] De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:418–24.
- [25] Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol* 2014;817:115–33.
- [26] Tovoli F, Masi C, Guidetti E, Negrini G, Paterini P, Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases* 2015;3:275–84.
- [27] Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:295–9.
- [28] Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* 2013;10:383–92.
- [29] Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of celiac disease. *Gut* 2016, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311964>.