Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE D'Allergologie

Revue Générale

Manifestations digestives des intolérances au blé

Gastrointestinal disorders due to wheat intolerance

M. Saintot [a,b], J.-A. Flabbee [a], O. Ziegler [c], J.-L. Schmutz [a], A. Barbaud [d,*]

[a] *Département de dermatologie et allergologie, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, bâtiment des spécialités médicales, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France*
[b] *Service de pneumologie allergologie, centre hospitalier Saint-Nicolas-Verdun-Saint-Mihiel, 55100 Verdun, France*
[c] *Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, bâtiment principal, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France*
[d] *Service de dermatologie et allergologie, hôpital de Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France*

Reçu le 16 juin 2016 ; accepté le 17 décembre 2016

Résumé

Le blé est l'un des principaux aliments du régime occidental et pourtant il est responsable de diverses pathologies digestives nécessitant son éviction. Certaines maladies sont spécifiquement liées au blé ou au gluten, tandis que d'autres peuvent être causées par le blé ou d'autres aliments, comme le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires ou l'œsophagite à éosinophiles. Une entité récemment décrite est la sensibilité au gluten non cœliaque. Sa physiopathologie est encore mal comprise, probablement multifactorielle. Il n'existe aucun marqueur spécifique actuellement. Son diagnostic nécessite d'avoir préalablement exclu une maladie cœliaque et une allergie au blé, ce qui n'est pas toujours aisé. Il existe également des intolérances au blé dont le mécanisme n'est pas immunologique, liées à la présence de fructanes, responsables d'une fermentation et d'un effet osmotique se manifestant par des troubles fonctionnels intestinaux. Cette revue fait le point des connaissances actuelles et des conduites à tenir adaptées à ces différentes pathologies dues à la consommation de blé.
© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie au blé ; Maladie cœliaque ; Œsophagite à éosinophiles ; Sensibilité au gluten non cœliaque ; Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

Abstract

Although a key food in western diets, wheat can cause certain gastrointestinal disorders requiring its withdrawal. Some diseases are specifically associated with wheat or gluten, while others may be caused by wheat or by other foods, such as food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) and eosinophilic esophagitis. A new entity has recently emerged: non-coeliac gluten sensitivity. Its physiopathology, which is probably multifactorial, is poorly understood, and there are no specific signs. Diagnosis requires the exclusion of coeliac disease and wheat allergy, which is not always easy. In addition, there is wheat intolerance of non-immunological origin, related to the presence of fructans, which cause fermentation and gas production due to their poor absorption and their osmotic effects that induce functional gastrointestinal troubles. The present review provides an overview of current knowledge and of the various therapeutic procedures suited to these different diseases associated with wheat consumption.
© 2017 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Coeliac disease; Eosinophilic esophagitis; Food protein-induced enterocolitis syndrome; Non-coeliac gluten sensitivity; Wheat anaphylaxis

1. Introduction

Les céréales appartiennent à la famille des Poacées (graminées). On y distingue plusieurs familles, dont celle des triticées qui regroupent le blé tendre, le blé dur, le seigle et l'orge [1].

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : annick.barbaud@aphp.fr (A. Barbaud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002
1877-0320/© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS.

Tableau 1
Principales manifestations digestives des intolérances au blé.

	Physiopathologie	Clinique	Diagnostic	Éléments d'orientation
Allergie alimentaire	Hypersensibilité IgE médiée	Anaphylaxie de grade variable	PT et IgE farine de blé positifs TPO positif	Délai de quelques minutes après consommation
Anaphylaxie d'effort	Hypersensibilité IgE médiée	Anaphylaxie de grade variable lors d'un effort	PT et IgE farine de blé positifs TPO effort + blé positif	Contexte d'effort physique
Allergie aux isolats	Hypersensibilité IgE médiée	Anaphylaxie de grade variable	PT et IgE isolats positifs, négatif pour la farine de blé native TPO isolat positif	Préparations culinaires industrielles, urticaire avec certains cosmétiques
Œsophagite à éosinophiles	Hypersensibilité mixte, cytokines Th2	Dysphagie, impaction alimentaire	Biopsies : infiltration œsophagienne par éosinophiles	Terrain atopique, immunothérapie par voie orale
Maladie cœliaque	Hypersensibilité cellulaire, cytokines Th1	Syndrome de malabsorption, carences	IgA tTG et EMA positives Atrophie villositaire HLA DQ2/DQ8	Antécédent familial de maladie cœliaque, antécédent personnel de maladies auto-immunes
SEIPA	Hypersensibilité cellulaire	Vomissements itératifs chez nourrisson, diarrhées, rectorragies	PT et IgE blé négatifs TPO positif selon critères spécifiques	Délai de 1 à 3 h entre la prise alimentaire et les vomissements
SGNC	Multifactoriel	Douleurs abdominales, céphalées, asthénie, arthro-myalgies	PT et IgE blé négatifs Sérologies cœliaques négatives, absence d'atrophie villositaire	Délai de quelques heures à jours après la consommation
Intolérance aux FODMAP	Non immuno-médiée Fermentation par le microbiote, effet osmotique	Douleurs abdominales, ballonnements, modification du transit	Traitement d'épreuve par régime pauvre en FODMAP	Plusieurs aliments en cause

EMA : anti-endomysium ; FODMAP : fermentiscibles oligo-, di-, monosaccharides et polyols ; HLA : *human leukocyte antigen* ; IgA : immunglobuline A ; IgE : immunoglobuline E ; PT : prick-test ; SEIPA : syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires ; SGNC : sensibilité au gluten non cœliaque ; TPO : test de provocation par voie orale ; tTG : transglutamines.

La farine blanche, composée uniquement de l'endosperme de la graine, contient 10 à 15 % de protéines selon la variété, parmi lesquelles on distingue les protéines de stockage (80 %) appelées prolamines qui comprennent les gluténines (40 %) solubles dans l'acide acétique et les gliadines (40 %) solubles dans l'éthanol ; et 20 % de protéines de fonction : les albumines solubles dans l'eau (15 %) et les globulines solubles dans les solutions salines (5 %) [1,2]. Le gluten est un mélange complexe de gliadines et de gluténines ; sa structure est en grande partie non globulaire ce qui lui confère ses propriétés de plasticité. Il peut aussi être utilisé sous forme déshydratée pour augmenter le contenu en protéines des farines de blés pauvres, ou sous forme d'hydrolysat (ou isolat) [3].

Les réactions secondaires à l'ingestion d'aliments sont très variées. On distingue deux grands mécanismes : immunologique et non immunologique. Les réactions immunologiques sont représentées par l'hypersensibilité IgE médiée (allergie au blé et aux isolats de blé, anaphylaxie alimentaire induite par l'effort), cellulaire (syndrome d'entérocolite et proctocolite induite par les protéines alimentaires, maladie cœliaque) et mixte (œsophagite, gastro-entérite et colite à éosinophiles) [4,5]. Les réactions non immunologiques sont les plus fréquentes, on parle d'intolérance alimentaire [4]. Dans le cas du blé, elle est probablement métabolique en rapport avec une malabsorption des fructanes (Tableau 1).

2. Hypersensibilités restreintes au blé

Les réactions spécifiquement liées au blé regroupent la maladie cœliaque, l'allergie au blé et la sensibilité au gluten non cœliaque.

2.1. Maladie cœliaque

C'est une entéropathie chronique inflammatoire auto-immune provoquée par l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement prédisposés [6,7]. Elle se caractérise par une atrophie villositaire réversible après régime d'exclusion. Sa prévalence en Europe et aux États-Unis est de 1 %, le sex-ratio est de 2 femmes pour un 1 homme [8,9].

Les protéines de gluten et en particulier la gliadine, une fois ingérées, subissent une protéolyse qui libère des peptides

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002

riches en proline et en glutamine. La transglutaminase tissulaire de type 2 est responsable de la désamination des résidus de glutamine en acide glutamique, ce qui favorise leur ancrage au sein du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des variants DQ2 ou DQ8 uniquement. Ils sont ainsi présentés aux lymphocytes T (LT) CD4+ de la lamina propria via les cellules présentatrices d'antigènes et induisent une polarisation de type T helper (Th) 1 et la production d'auto-anticorps [10]. Les prolamines du seigle et de l'orge sont également toxiques. La physiopathologie explique que la maladie cœliaque (MC) soit HLA restreinte aux variants du CMH de type DQ2 et DQ8.

Chez l'adulte, la MC se présente sous des formes diverses. La forme classique (10 à 20 %) est caractérisée par un syndrome de malabsorption associé à des symptômes extra-digestifs : syndrome carentiel, troubles de la fertilité, douleurs musculo-squelettiques, cytolyse [9–12]. Chez l'enfant, elle est responsable d'une cassure de la courbe staturopondérale classiquement observée à l'introduction du gluten ainsi que des troubles du comportement [10]. Dans 80 % des cas, la MC ne se présente pas sous sa forme classique : on distingue les formes paucisymptomatiques, les formes silencieuses et les formes séronégatives [6,10].

La MC est associée de manière significative à d'autres pathologies auto-immunes : thyroïdites, diabète insulino-dépendant, cirrhose biliaire primitive... ainsi qu'à des syndromes malformatifs : trisomie 21, syndrome de Turner [9–12]. Il s'agit donc de population éligible au dépistage, tout comme les parents au premier degré de patients atteints qui ont également un risque accru.

L'examen de première intention, selon les recommandations de la HAS, est le dosage des immunoglobulines A (IgA) anti-transglutaminase (tTG). Sa sensibilité varie de 81 à 100 % et sa spécificité de 97 à 99 % selon les auteurs [13]. Les dosages des immunoglobulines G (IgG) ont une spécificité et sensibilité moins bonnes et ne sont recommandés qu'en cas de déficit en IgA (qui est 10 à 15 fois plus fréquent chez les patients avec MC) [10]. Les anticorps anti-endomysium (EMA) de type IgA ont une très bonne spécificité de 98 à 100 % avec une sensibilité de 86 à 100 % mais sont réservés aux cas difficiles car plus compliqués techniquement [9].

Les anticorps antigliadine (AGA) IgA ou IgG ne sont pas spécifiques, leur dosage n'est plus remboursé par la sécurité sociale. Plus récemment ont été découverts les anticorps anti-peptide de gliadine déamidée, qui semblent sensibles et spécifiques, mais dont la place dans la stratégie diagnostique n'est pas encore définie [10].

Le diagnostic de MC nécessite au moins 6 biopsies duodénales. Les lésions sont analysées selon la classification de Marsch (Tableau 2) [6,10]. Dans certains cas, elle peut être évitée chez l'enfant [14]. Le diagnostic doit se faire alors que le patient consomme encore du gluten sous peine de voir se négativer les anticorps et se normaliser la muqueuse digestive.

La prise en charge de la maladie cœliaque repose sur le régime d'éviction à vie du gluten. La liste de base non exhaustive est disponible auprès de l'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG) [15]. L'objectif est double : corriger les anomalies clinico-biologiques et histologiques mais également diminuer le risque de complication néoplasique à long terme. La principale complication est le lymphome digestif en l'absence de régime d'exclusion (risque relatif à 3,2), mais aussi la sprue réfractaire, les carcinomes épithéliaux et les adénocarcinomes digestifs [9–11]. L'atrophie villositaire se répare en 6 à 12 mois [9]. On parle de maladie réfractaire en l'absence de normalisation histologique après 12 mois de régime, ce qui représente 5 % des cas, et dont la première cause est la mauvaise observance du régime [10].

Tableau 2
Classification anatomopathologique de Marsch.

Grade	LIE	Crytes	Villosités
0	<40	Normales	Pas d'atrophie
1	>40	Normales	Pas d'atrophie
2	>40	Hyperplasie	Pas d'atrophie
3a	>40	Hyperplasie	Atrophie partielle
3b	>40	Hyperplasie	Atrophie sub-totale
3c	>40	Hyperplasie	Atrophie totale

LIE : lymphocytes intra-épithéliaux (nombre pour 100 entérocytes).

2.2. Allergie alimentaire IgE médiée

2.2.1. Farine de blé

On ne décrit ici que l'allergie alimentaire au blé, mais il existe également l'allergie respiratoire surtout professionnelle (asthme et rhinite) et l'allergie cutanée (eczéma, urticaire et dermatite de contact).

La farine de blé est, d'après les données du Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire (CICBAA), le cinquième allergène le plus fréquent chez l'adulte [16]. Elle était responsables de 7 % des cas d'anaphylaxie alimentaire sévère chez l'adulte et 6 % chez l'enfant en 2012 [17].

Les symptômes sont ceux d'une hypersensibilité IgE dépendante de sévérité variable survenant dans un délai de quelques minutes à quelques heures en post-prandial.

Le prick-test à la farine de blé native a une mauvaise sensibilité et spécificité : 80 % de faux positifs par réactivité croisée chez les patients sensibilisés aux pollens de graminées [1]. Les IgE spécifiques contre le blé total ont également une faible spécificité pour la même raison. Leur interprétation est délicate et aucun seuil n'est actuellement retenu. Pour un seuil à 0,36 kU/L, la sensibilité est bonne à 95 % mais la spécificité faible à 67 % [18]. Il faut augmenter le seuil à 26 kU/L pour avoir une spécificité à 91 % au détriment de la sensibilité qui n'est plus que de 61 % [19].

Au niveau moléculaire, de nombreux allergènes sont décrits, certains semblent plus fréquents selon les pathologies. On peut citer les alpha *amylase/trypsin inhibitors* (ATI) (Tri a 28 et 29.01) davantage impliqués dans l'asthme, la protéine de transfert lipidique (LTP) (Tri a 14) et l'alpha purothionine (Tri a 37) dans les réactions sévères [20]. Les patients ont fréquemment des IgE contre plusieurs protéines du blé ce qui suggère une réaction à un épitope commun répétitif.

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002

Le diagnostic positif est posé grâce au test de provocation oral (TPO) sous surveillance hospitalière et avec le consentement éclairé du patient, si possible en double insu contre placebo.

La prise en charge repose d'abord sur le régime d'éviction. Concernant l'évolution, il y a assez peu de données mais il semblerait que chez les enfants, elle se fasse vers la tolérance avant l'âge adulte avec 65 % de guérison à 12 ans [20,21].

On distingue une forme particulière d'allergie au blé : l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort qui nécessite la conjonction de deux facteurs qui séparément n'ont pas de conséquence : une activité physique et la consommation d'un aliment auquel le sujet est sensibilisé. Le blé en est la cause la plus fréquente. Le délai entre ingestion et exercice peut varier de 30 à 120 minutes et celui entre le début de l'exercice et la réaction varie de 10 à 50 minutes [22]. L'allergène le plus largement en cause est l'oméga 5 gliadine (Tri a 19) [20,23]. Le diagnostic est confirmé lorsque le TPO combinant prise alimentaire et exercice est positif alors que le TPO avec l'aliment seul et le test d'effort seul sont négatifs [24,25].

2.2.2. *Isolat de blé*

Les isolats sont obtenus par hydrolyse acide, basique, enzymatique, isolée ou en combinaison. Ce procédé permet de casser la structure des protéines natives et les rendre solubles afin de les intégrer dans des préparations industrielles en tant que liant ou émulsifiant [3,26].

Le premier cas d'allergie aux isolats, confirmé par test de provocation a été rapporté en 2003, chez une femme de 24 ans ayant présenté deux épisodes d'angiœdèmes et d'urticaire généralisée immédiatement après ingestion de saucisse et tourte au porc [27]. Les données du réseau d'Allergo-Vigilance rapportaient 13 cas d'anaphylaxie sévère liés aux isolats en 2011. La prévalence est estimée à 1,15 % des anaphylaxies sévères [3].

La symptomatologie est celle d'une allergie alimentaire IgE médiée de gravité variable après consommation de produits manufacturés (souvent des viandes reconstituées). Parfois on retrouve la notion d'urticaire ou d'angiœdème suite à l'application de cosmétiques (crème, mascara, savon) contenant des hydrolysats [26]. Il s'agit d'une possible voie de sensibilisation. La farine de blé native est quant à elle bien tolérée car il s'agit d'une sensibilisation à un épitope créé lors du processus d'hydrolyse, mais il a été décrit des allergies secondaires à la farine de blé qui pourraient être liées à une déamidation « naturelle » de la gliadine par la transglutaminase tissulaire [28].

Le traitement est l'éviction qui n'est pas aisée car l'étiquetage est certes obligatoire puisqu'il s'agit d'un dérivé du blé mais rarement clair car la dénomination n'est pas consensuelle. Il n'y a aucun moyen de savoir si l'aliment contient de la farine de blé naturelle ou un isolat de blé. Le risque est donc une éviction complète du blé inutile, voire dangereuse en raison du risque de rupture de tolérance [3].

2.3. *Sensibilité au gluten non cœliaque*

La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) est définie par une réaction au gluten pour laquelle une allergie et une MC ont été exclues. Les symptômes doivent disparaître sous régime sans gluten et réapparaître à sa réintroduction [6,29,30]. Différents essais par test de provocation en double insu ont montré qu'il s'agissait bien d'une entité à part entière [31–33].

La prévalence est très variable d'une étude à l'autre, évaluée entre 0,5 et 13 %, en raison de méthodes de recrutement des patients très différentes [34–36]. La SGNC touche en majorité les femmes avec un sex-ratio H/F : 1/5, avec un âge médian de 40 ans [36–41].

Cliniquement, la SGNC se manifeste de manière peu spécifique par des symptômes digestifs qui miment un trouble fonctionnel intestinal (douleurs abdominales, modification de fréquence et de consistance des selles, ballonnements) et des symptômes extra-digestifs variés et fréquents (fatigue, douleurs musculo-squelettiques, céphalées, troubles anxiodépressifs, difficultés de concentration) [4,36,42]. Le NCGS n'est pas HLA restreinte bien qu'on observe une prévalence du HLA DQ8 plus élevée que dans la population générale (50 %) [29] et on retrouve également chez 50 % des patients des IgG AGA [43]. La fibroscopie gastroduodénale montre une muqueuse normale ou une duodénite lymphocytaire non spécifique (Marsch 0 ou 1), sans atrophie villositaire [30].

2.3.1. *Physiopathologie*

On suppose que le système immunitaire joue un rôle car certains patients présentent une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux sur les biopsies ou présentent des anticorps antigliadine [30,44,45]. Deux études ont analysé la réponse cytokinique après test de provocation et n'ont pas observé de changement significatif des taux d'interleukine (IL) 8, TNF alpha, IL-17A, IL-6, IL-21 contrairement à la MC [44–46]. Cependant, une autre étude a trouvé une diminution de l'expression de Foxp3, le marqueur des lymphocytes T régulateurs ainsi qu'une diminution du TGF bêta, ce qui suggère un défaut de tolérance [30,44].

On ignore également si c'est le gluten ou d'autres composants du blé qui sont en cause [47]. La gliadine a montré son rôle toxique dans plusieurs études in vitro sur les cellules épithéliales et les jonctions intercellulaires [45]. In vivo, chez des souris NOD (*non-obese diabetic* = modèle d'auto-immunité), elle altérait la flore digestive et les lymphocytes T régulateurs [38] tandis que chez les souris DQ8 sensibilisées, on observait une augmentation de la sécrétion d'acétylcholine par le plexus myentérique qui était responsable d'une augmentation de la contractilité musculaire lisse et d'une hypersécrétion épithéliale [38].

D'autres protéines pourraient jouer un rôle et en particulier les ATIs du blé, qui sont des protéines de défense, et dont des études ont montré qu'elles activaient l'immunité innée (monocytes, macrophages et cellules dendritiques) via l'activation du complexe *toll-like receptor 4* (TLR4) par mimétisme d'antigène microbien [48]. Les ATI sont responsables d'une augmentation intestinale et systémique des taux d'IL8 et TNF alpha dans les 2 à 12 heures suivant leur ingestion chez la souris [48]. Cet effet n'est mis en évidence qu'avec les céréales contenant du gluten (blé, seigle et orge) et les souris déficientes en TLR4 sont protégées de cette activation [48]. Ils joueraient également un

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002

rôle d'adjuvant dans la réaction immunitaire spécifique chez les patients atteints de MC [42].

Certaines équipes suspectent que les fructanes du blé, qui sont des oligosaccharides, participent au phénomène [14,49]. On les intègre dans le groupe des Fermentiscible Oligo-, Di-, monosaccharides et polyols (FODMAP) qui sont des hydrates de carbone rapidement fermentiscibles responsables d'une production de gaz et avec une activité osmotique. Biesiekierski et al. ont réalisé un essai dans lequel les patients étaient placés sous régime pauvre en FODMAP et sans gluten avant le test de provocation. Ils montraient une amélioration des symptômes lors du régime pauvre en FODMAP, mais pas de réponse significative au test de provocation au gluten [49]. Cependant, la méthodologie et les critères d'inclusion de cette étude sont très discutables. Par ailleurs, une intolérance digestive aux FODMAP ne permet pas d'expliquer les symptômes extra-digestifs de la SGNC et l' inflammation de bas grade qui l'accompagne souvent [34,42,50,51].

Au total, il est probable que la SGNC soit due à différents facteurs qui s'ajoutent ou sont synergiques [52].

2.3.2. *Diagnostic*

Le diagnostic est posé sur un faisceau d'arguments. On peut décomposer la démarche en deux grandes étapes : premièrement, éliminer une MC et une allergie, deuxièmement, confirmer la SGNC. L'allergie IgE médiée est exclue par des prick-tests et IgE spécifiques du blé négatif.

Afin d'exclure correctement une maladie cœliaque, il faut tout d'abord s'enquérir d'une consommation suffisante de gluten au moment du bilan, ce qui n'est pas le cas dans environ 30 % [37]. Si le régime est débuté, on peut discuter un typage HLA qui a une excellente valeur prédictive négative. Malheureusement si le patient est HLA DQ2 ou DQ8, il faut obligatoirement réintroduire le gluten dans l'alimentation, puis réaliser le dosage des IgA tTG. Un taux supérieur à 2 fois la limite supérieure impose la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale, elle sera discutée au cas par cas si le taux est plus faible ou négatif [39]. Cependant, pour de nombreux auteurs, la fibroscopie est indispensable en raison, d'une part, du risque de MC séronégative et, d'autre part, pour éliminer les autres diagnostics différentiels de troubles digestifs chroniques [38].

Une fois la MC et l'allergie exclue, il faut pratiquer une épreuve d'éviction–réintroduction du gluten avant de conclure à une SGNC.

2.3.3. *Évolution*

Le manque de recul limite les données sur son histoire naturelle, cependant, il ne semble pas y avoir d'augmentation de risque de pathologies cancéreuses. La seule complication mise en évidence est une ostéopénie chez 50 % des patients [53]. De ce fait, on peut recommander une supplémentation calcique en prévention [38,53].

La prise en charge repose sur le régime d'éviction du gluten qui n'est pas aussi strict que pour la MC dans la mesure où il s'agit d'un traitement symptomatique [38]. La durée du régime n'est pas définie et se pose la question de la réintroduction, d'autant qu'il n'y a pas de preuve que ce régime ne présente aucun risque. Une étude a montré que l'alimentation sans gluten était plus riche en lipides et plus pauvre en protéines et fibres [54]. Cette diminution d'apports en fibres pourrait avoir un impact dans le cancer colorectal. Il est toujours utile d'inclure un diététicien dans la prise en charge éducative pour les accompagner et limiter le risque de déséquilibre nutritionnel [52].

3. Hypersensibilités non restreintes au blé

3.1. *Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA)*

Il s'agit d'une entité peu connue, bien que non exceptionnelle, dont le diagnostic est souvent tardif : l'incidence lors de la première année de vie du SEIPA au lait de vache serait de 0,34 % quand l'allergie alimentaire aux protéines de lait de vache IgE médiée est estimée à 0,5 % [55].

Il s'agit d'une hypersensibilité non IgE dépendante, probablement d'origine cellulaire, et par conséquent, les prick-tests et le dosage des IgE spécifiques sont négatifs [55]. Les patch tests sont généralement négatifs. Le diagnostic ne peut être porté que sur une épreuve d'éviction–réintroduction.

Il se manifeste cliniquement par deux tableaux : une forme aiguë et une forme chronique. Dans la forme aiguë, l'enfant présente des vomissements répétés 1 à 3 h après l'ingestion de l'aliment responsable. S'y associent souvent des diarrhées dans les 6 à 12 h suivant l'ingestion et parfois des rectorragies (6–8 %). En cas de réaction sévère, le tableau peut se compliquer de léthargie voire d'un choc hypovolémique [55]. Il n'est pas rare que le diagnostic de gastro-entérite soit porté à tort. La prise en charge consiste essentiellement au remplissage vasculaire associé si nécessaire à une corticothérapie systémique. La forme chronique se manifeste sur fond d'agitation par un reflux gastro-œsophagien et des selles molles, parfois un retard de croissance. L'évolution vers la forme aiguë est possible [55].

Les critères de positivité du TPO diffèrent d'un TPO classique : signes digestifs dans les 2 à 4 h (critère de Powell) et une augmentation 6 h après le TPO des polynucléaires neutrophiles > 3500/mm^3 [56]. Il nécessite donc d'adapter la procédure : prélèvement sanguin avant le début et 6 à 8 h après, prélèvement de selles 24 h avant et 24 h après et monitorage cardio-tensionnel [55].

Les aliments les plus souvent en cause sont le lait de vache et le soja et représentent à eux deux 50 %, cependant on retrouve des observations de SEIPA au blé dans la littérature [55,57].

Chez le nourrisson, on décrit également une proctocolite induite par les protéines alimentaires, révélée par la présence de sang dans les selles qui se manifeste dès les premiers jours de vie [58]. Classiquement induite par les protéines de lait de vache, une publication fait état d'un nourrisson co-sensibilisé au lait et au blé [59].

3.2. *Œsophagite à éosinophiles (EoE)*

Historiquement, il s'agit d'une infiltration primitive, massive et isolée de l'œsophage par des éosinophiles, non améliorée

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002

par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et se manifestant par des symptômes digestifs hauts chroniques [60]. Chez le petit enfant, ce sont des brûlures et des régurgitations, un refus d'alimentation. Chez les enfants plus âgés et les adultes, c'est principalement une dysphagie avec un phénomène d'impaction alimentaire qui est décrit.

D'un point de vue épidémiologique, il s'agit d'hommes dans 65 à 75 % des cas, avec 2 fois plus de cas pédiatriques que adultes, mais l'âge au moment du diagnostic est très variable [61]. Entre 50 et 80 % des personnes atteintes ont une maladie allergique associée [61].

L'endoscopie et les biopsies multiples et étagées sont indispensables au diagnostic. L'aspect de la muqueuse est variable, parfois même macroscopiquement saine, et aucun signe n'est pathognomonique, bien que l'existence de lignes blanches muqueuses soit fortement évocatrice du diagnostic [61]. On distingue une forme où le remodelage est au premier plan avec une sténose localisée, et une autre avec davantage de signes inflammatoires. Le seuil quantitatif est de 15 polynucléaires éosinophiles par champ ou plus, à un grossissement de 400 fois [61].

La physiopathologie met en jeu une origine alimentaire comme l'ont montré Kelly et al. en 1995 en réalisant une épreuve d'éviction–réintroduction ; mais pas uniquement [62]. Le blé est l'aliment le plus fréquemment en cause chez l'adulte : entre 30 et 60 % selon les études [63,64]. Le mécanisme de l'allergie est probablement mixte, IgE et non IgE dépendant. Les cellules présentatrices d'antigène activent la différenciation des lymphocytes CD4 naïfs qui se polarisent vers une sécrétion de type Th2 avec production d'IL 5, IL 13, éotaxine 3 et de *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) [65]. Ces deux dernières sont nécessaires au développement de la maladie dans les modèles murins [66]. Le gène du TSLP a été identifié comme étant un locus de susceptibilité à l'EoE [67]. Par contre, les IgE ne sont pas nécessaires car les souris déficientes ne sont pas protégées et l'omalizumab a montré des résultats mitigés [65]. Enfin, on observe que les patients ont une réduction de l'expression de *desmosomal cadherin desmoglein-1* (DSG-1), accentué par les cytokines du spectre Th2, qui induit une altération de la barrière épithéliale [68]. La perte de tolérance passe par un défaut de lymphocytes T régulateurs qui sont en nombre inférieurs dans les biopsies œsophagiennes des malades [69] et par une altération du microbiote œsophagien qui diffère de celui des témoins [70]. Bien que son rôle soit mal compris pour le moment, l'implication du microbiote est indiscutable et explique pourquoi une naissance par césarienne, l'utilisation d'antibiotiques dans l'enfance et l'absence d'allaitement sont des facteurs de risque d'EoE [71].

Au total, la maladie serait multifactorielle et nécessiterait la combinaison d'une altération de la barrière épithéliale avec une diminution de DSG-1 qui induit une exposition plus importante aux antigènes ; un défaut de tolérance lié à une diminution du taux de lymphocytes T régulateurs et un microbiote altéré ; tout ceci associé à une propension à polariser la réponse inflammatoire vers une sécrétion de type Th2 [72]. La voie de sensibilisation n'est pas élucidée. Chez la souris, on peut induire une EoE par trois voies différentes : la voie digestive, cutanée et inhalée [72,73].

Par ailleurs, est apparue le concept d'éosinophilie œsophagienne répondant aux IPP (PPI REE) et depuis 2015 on admet l'idée qu'il s'agisse sans doute d'un phénotype d'EoE car il n'y a pas de différence physiopathologique entre les deux maladies [65,74]. Les IPP diminuent l'inflammation et ont une action anti-Th2 dans la PPI REE au même titre que les corticoïdes topiques dans l'EoE.

La prise en charge thérapeutique n'est pas consensuelle : elle repose sur le traitement endoscopique en cas de sténose et sur une corticothérapie locale (fluticasone ou budésonide déglutis) bien qu'il n'existe pas actuellement de galénique adapté à l'EoE. Molina-Infante suggère un traitement IPP de 8 semaines en première intention qui sera poursuivi en cas de réponse thérapeutique positive [65].

La place du régime est mal définie. D'après une méta analyse, tester les aliments par prick-tests, atopie patch tests et IgE a un faible rendement et le régime orienté par ces résultats a une moins bonne efficacité comparé au régime élémentaire (formule à base d'acides aminés, vitamines, sucres et graisses) et au régime d'éviction des 6 aliments : 42 % vs 90 % et 72 % respectivement [75]. Cependant, le régime élémentaire est contraignant dans la pratique. Le régime d'éviction des 6 aliments (lait, blé, œuf, soja, poisson, cacahuète et fruits à coques) montre de bons résultats. Il est progressivement remplacé par le régime 4 aliments (lait, blé, œuf, soja) car on s'aperçoit que le poisson et les fruits à coque sont rarement en cause. Des biothérapies sont également à l'essai, en particulier le mepolizumab qui est un anticorps monoclonal anti-IL5.

Les autres infiltrations éosinophiliques primitives gastro-intestinales, gastro-entérite et colite, sont rares (1/100 000), et l'origine allergique est suspectée en raison des similitudes avec l'EoE mais controversée [76–78]. Il existe peu d'études, on trouve quelques cas dans la littérature concernant le blé [79,80].

3.3. Syndrome de l'intestin irritable et intolérance aux FODMAP

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est défini par les critères de Rome III : douleurs abdominales ou inconfort digestif au moins 3 jours par mois pendant 3 mois consécutifs associé à deux signes ou plus parmi : une amélioration par la défécation, une modification de la consistance ou de la fréquence des selles. La prévalence est estimée entre 10 à 15 % de la population générale, et on note une prédominance féminine. Il est responsable d'une forte altération de la qualité de vie, bien qu'il ne soit pas associé à un risque de pathologie sévère ou d'augmentation de la mortalité [81]. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, il est notamment recommandé d'exclure une MC dont la prévalence est 4 fois supérieur lorsqu'il s'agit d'une population atteinte de troubles fonctionnels intestinaux [8,82,83].

La physiopathologie du SII est complexe, multifactorielle et non complètement élucidée. Des facteurs génétiques, psychologiques sont impliqués, mais également une altération de la motilité intestinale (absence de coordination), une hypersensibilité viscérale, une dérégulation des neurotransmetteurs et de l'axe cerveau–intestin et une inflammation de bas grade [81,84]. L'infiltrat inflammatoire est responsable de perturbations des

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002

Tableau 3
Sources alimentaires de FODMAP et alternatives [92].

Groupes d'aliments	Source de FODMAP	Alternatives
Fruits	Pomme, abricot, cerise, mûre, mangue, nectarine, pêche, poire, kaki, prune, pastèque	Banane, myrtille, melon, pamplemousse, raisin, citron, mandarine, orange, fruits de la passion, fraise, framboise, rhubarbe
Légumes	Artichaut, asperge, chou-fleur, chou de Bruxelles, brocoli, poireaux, ail, champignon, oignon, échalote, pois	Carotte, poivron, ciboulette, concombre, aubergine, gingembre, haricots verts, laitue, olive, pomme de terre, épinards, tomates, courgette
Sources de protéines	Légumineuses, pistache, noix de cajou	Viande, poisson, œufs, noix de macadamia, arachide, noix, pignon, tofu
Céréales	Blé, seigle, orge	Sarrasin, maïs, avoine (non contaminée), polenta, quinoa, riz
Produits laitiers	Lait concentré ou lyophilisé, fromage blanc, ricotta, crème anglaise, crème glacée, lait, yaourt	Beurre, produits laitiers sans lactose, autres fromages
Autres	Miel, sorbitol, mannitol, sirop de maïs riche en fructose, fructose	Mélasse et dérivés, sirop d'érable, saccharose, glucose

structures nociceptives et du plexus nerveux intestinal ainsi que de la sécrétion de substances pro-inflammatoires. L'activation du système immunitaire pourrait être déclenchée par des facteurs exogènes (antigènes alimentaires, flore microbienne) et des facteurs endogènes irritants comme les sels biliaires [81].

Une grande proportion de patients SII rapportent une aggravation de leurs symptômes après consommation de certains aliments (environ 60 %) ; pourtant seulement 1 à 3 % d'allergies alimentaires sont mises en évidence avec les méthodes actuelles [81,84,85]. Le blé est très souvent mis en cause : entre 15 et 30 % selon les études, mais contrairement à la SGNC, les manifestations sont déclenchées par plusieurs aliments et pas uniquement le blé [81].

Il existe deux hypothèses, celle d'une allergie et celle d'une intolérance, en particulier aux FODMPAP [86,87]. L'allergie est suspectée devant l'association entre SII et atopie mise en évidence dans plusieurs études : les patients souffrant de rhinoconjonctivite allergique ou d'asthme ont un risque plus important de présenter un SII (*odds ratio* à 2) [88]. Deuxièmement, il a été observé une augmentation au niveau de la muqueuse digestive et dans les selles de protéines cationiques des éosinophiles, et un infiltrat mastocytaire [81,89]. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la réaction allergique puissent être limitée à la muqueuse digestive, ce qui expliquerait l'absence d'IgE circulantes et ont donc pratiqué l'équivalent d'une intradermoréaction au niveau digestif [81,90,91]. L'éviction orientée des aliments dont les tests étaient positifs a entraîné une amélioration significative dans 74 à 89 % des cas mais ces techniques ne sont pas envisageables dans la pratique quotidienne [90,91].

L'autre hypothèse est l'intolérance aux FODMAP, en effet, une grande partie de la population présenterait une malabsorption [86]. Ils regroupent les oligosaccharides (fructanes et galactanes) ; les disaccharides (lactose) ; les monosaccharides (fructose) ; et les polyols (sorbitol, mannitol, maltitol et xylitol). Les FODMAP sont faiblement absorbés et ont un effet osmotique et fermentent sous l'action de la flore intestinale ce qui produit des gaz responsables d'une distension colique dans des proportions variables selon les individus [86]. Les patients atteints de SII seraient plus sensibles à ces effets du fait de l'hypersensibilité viscérale. D'autre part, les FODMAP semblent responsables d'une réponse endocrine qui augmente la motilité gastro-intestinale en stimulant le rétrocontrôle neuronal par son action osmotique [86].

L'innovation du régime sans FODMAP est basé sur le fait que l'éviction globale de toutes les sources potentielles serait plus efficace que l'éviction des aliments un par un (Tableau 3) [86,92]. Il consiste dans un premier temps à supprimer toutes les sources de FODMAP pendant 6 à 8 semaines, puis de réintroduire progressivement certains aliments pour sélectionner ceux qui posent réellement problème et à quel seuil, pour élargir au maximum le régime, ce qui nécessite impérativement une diététicienne. Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs dans le SII [93,94] ; cependant, il n'est pas efficace chez tous les patients et pour le moment les facteurs prédictifs de bonne réponse ne sont pas connus.

4. Conclusion

Les manifestations digestives induites par la consommation de blé ou de gluten sont nombreuses, variées et parfois difficiles à différencier les unes des autres. Il semble indispensable d'éliminer en premier lieu les formes avec des complications potentiellement graves : maladie cœliaque du fait des complications néoplasiques et anaphylaxie avec un risque immédiat. La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) est une pathologie encore mal connue dont le mécanisme est probablement multifactoriel. En France, les recommandations HAS concernant la maladie cœliaque ont été éditées en 2007 alors que la SGNC n'était pas reconnue. Il semble qu'une actualisation soit nécessaire afin de l'intégrer mais également pour prendre en compte la forte demande du public concernant le régime sans gluten. De plus en plus de personnes adoptent ce régime sans avis médical et donc sans bilan étiologique, et alors même qu'il n'existe aucune données quant à la sécurité de ce régime.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002

Références

[1] Saadoun-Cousin C, Paty E, Scheinmann P. Wheat flour allergy. Rev Fr Allergol 2002;42:583–94.
[2] Battais F, Richard C, Leduc V. Wheat grain allergens. Rev Fr Allergol 2007;47:171–4.
[3] Codreanu-Morel F. Neoallergens: wheat isolates as examples. Rev Fr Allergol 2012;52:138–40.
[4] Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and functionnal gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol 2013;108:728–36.
[5] Sampson HA. Food allergies. J Allergy Clin Immunol 2003;111:540–7.
[6] Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. Gut 2013;62:43–52.
[7] Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adults CD: guidelines from the British society of gastroenterology. Gut 2014;63:1210–28.
[8] Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 2003;163:286–92.
[9] Malamut G, Cellier C. Celiac disease in the adult. Rev Fr Allergol 2010;50:254–9.
[10] Chrétien P. Autoanticorps dans la maladie cœliaque. In: EMC Biologie médicale. Paris: Elsevier Masson; 2011. p. 1–8 [Article 90-30-0100-A].
[11] Tkoub EM. Adult celiac disease. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2008;48:27–31.
[12] Mouterde O, Dumant C, Mallet E. Symptoms of celiac disease in childhood. Pathol Biol 2013;61:53–5.
[13] Armstrong D, Don-Wauchope AC, Verdu EF. Testing for gluten-related disorders in clinical practice: the role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity. Can J Gastroenterol 2011;25:193–7.
[14] Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World J Gastroenterol 2015;21:7110–9.
[15] http://www.afdiag.fr.
[16] Moneret-Vautrin DA. Épidémiologie de l'allergie alimentaire : données du CICBAA et apport du Réseau d'Allergo-Vigilance. Charleroi: Communication Orale. Réunion ABEFORCAL; 2006.
[17] http://www.allergyvigilance.org. Réseau d'Allergo-Vigilance (page consultée le 20/05/2016).
[18] Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. J Allergy Clin Immunol 2001;108:634–8.
[19] Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891–6.
[20] Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. J Asthma Allergy 2016;9:13–25.
[21] Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:410–5.
[22] Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependant exercise induced anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2016;46:10–20.
[23] Matsuo H, Dahlström J, Tanaka A, Kohno K, Takahashi H, Furumura M, et al. Sensitivity and specificity of recombinant omega 5 giadin specific immunoglobulin E measurement for the diagnosis of wheat dependant exercice induced anaphylaxis. Allergy 2008;63:233–6.
[24] Tritar F, Matoussi N, Daghfous H, Essaddam L, Fitouri Z, Ben Becher S. Anaphylaxis in two children with exercise-induced food allergy. Rev Fr Allergol 2014;54:30–3.
[25] Beaudouin E, Renaudin JM, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Wheat allergy in adults. Rev Fr Allergol 2007;47:175–9.
[26] Pecquet C, Laurière M. New allergens in hydrolysates of wheat proteins. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003;43:21–3.
[27] Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guerin L, Morisset M, Kanny G. Anaphylaxis to wheat isolates: immunochemical study of a case proved by means of double blind placebo controlled food challenge. J Allergy Clin Immunol 2003;111:897–9.
[28] Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, et al. Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE. J Allergy Clin Immunol 2013;132(6):1436–8.
[29] 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.
[30] 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.
[31] 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.
[32] 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.
[33] Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1604–12.
[34] Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:807–20.
[35] DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten free diet adherence among individuals without celiac disease in USA: results from the continuous national health and nutrition examination survey between 2009 and 2010. Scand J Gastroenterol 2013;48:921–5.
[36] 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.
[37] Biesiekierski JR, Newnham ED, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Characterization of adults with a self-diagnosis of nonceliac gluten sensitivity. Nutr Clin Pract 2014;29:504–9.
[38] Volta U, Caio G, De Giorgio R, Henriksen C, Skodje G, Lundin KE. Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015;29:477–91.
[39] Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. Am J Gastroenterol 2014;109:741–6.
[40] Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:33–9.
[41] Tavakkoli A, Lewis SK, Tennyson CA, Lebwohl B, Green PH. Characteristics of patients who avoid wheat and/or gluten in the absence of celiac disease. Dig Dis Sci 2014;59:1255–61.
[42] Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten and wheat sensitivity. Gastroenterology 2015;148:1195–204.
[43] Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). J Clin Gastroenterol 2012;46:680–5.
[44] Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Cartenì 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.
[45] Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen FE, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Am J Gastroenterol 2013;108:842–50.
[46] 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.

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002

[47] Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? J Gastrointestin Liver Dis 2013;22:435–40.
[48] 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.
[49] 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;145:320–8.
[50] Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients 2015;7:4966–77.
[51] Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015;29:469–76.
[52] Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. United Eur Gastroenterol J 2015;3:160–5.
[53] Carroccio A, Soresi M, D'Alcamo A, Sciumè C, Iacono G, Geraci G, et al. Risk of low bone mineral density and low body mass index in patients with non-celiac wheat-sensitivity: a prospective observation study. BMC Med 2014;12:230.
[54] Miranda J, Lasa A, Bustamante MA, Churruca I, Simon E. Nutritional differences between a gluten-free diet and a diet containing equivalent products with gluten. Plant Foods Hum Nutr 2014;69:182–7.
[55] Bidat E, Chaabane M, Chevallier B, Dutau G. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a new case report and review of the litterature. Rev Fr Allergol 2011;51:701–5.
[56] Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999;103:981–9.
[57] Bansal AS, Bhaskaran S, Bansal RA. Four infants presenting with severe vomiting in solid food protein-induced enterocolitis syndrome: a case series. J Med Case Rep 2012;6:160.
[58] Garcia-Careaga Jr M, Kerner Jr JA. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. Nutr Clin Pract 2005;20:526–35.
[59] Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaclioglu C, Kocabas CN. Characteristics and prognosis of allergic proctocolitis in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:69–73.
[60] Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine (Baltimore) 1970;49:299–319.
[61] Collardeau-Frachon S, Hervieu V, Scoazec JY. Oesophagite à éosinophiles : une « maladie émergente ». Ann Pathol 2007;27:417–25.
[62] Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. Gastroenterology 1995;109:1503–12.
[63] Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology 2012;142:1451–9.
[64] Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodriguez-Sanchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1093–9.
[65] Molina-Infante J. Eosinophilic esophagitis in adults: a distinct form of food allergy. Rev Fr Allergol 2015;55:438–43.
[66] Noti M, Wojno ED, Kim BS, Siracusa MC, Giacomin PR, Nair MG, et al. Thymic stromal lymphopoietin – elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. Nat Med 2013;19:1005–13.
[67] Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Liu K, Rochman M, Kaufman K, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. Nat Genet 2014;46:895–900.
[68] Sherrill JD, Kc K, Wu D, Djukic Z, Caldwell JM, Stucke EM, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. Mucosal Immunol 2014;7:718–29.
[69] Stuck MC, Straumann A, Simon HU. Relative lack of T regulatory cells in adult eosinophilic esophagitis – no normalization after corticosteroid therapy. Allergy 2011;66:705–7.
[70] Harris JK, Fang R, Wagner BD, Choe HN, Kelly CJ, Schroeder S, et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. PLoS One 2015;10(5):e0128346.
[71] Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;57:67–71.
[72] Leung J, Beukema KR, Shen AH. Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015;29:709–20.
[73] Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. J Clin Invest 2001;107:83–90.
[74] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3–20.
[75] Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639–48.
[76] Pineton de Chambrun G, Desreumaux P, Colombel JF, Cortot A. Eosinophilic gastroenteritis. Rev Fr Allergol 2010;50:248–53.
[77] Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:950–6.
[78] Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2016;50:175–88.
[79] Raithel M, Hahn M, Donhuijsen K, Hagel AF, Nägel A, Rieker RJ. Eosinophilic gastroenteritis with refractory ulcer disease and gastrointestinal bleeding as a rare manifestation of seronegative gastrointestinal food allergy. Nutr J 2014;13:93.
[80] López-Medina G, Gallo M, Prado A, Vicuña-Honorato I, Castillo Díaz de León R. Eosinophilic gastroenteritis: case report and review in search for diagnostic key points. Case Rep Gastrointest Med 2015;2015:239506.
[81] Mansueto P, D'Alcamo A, Seidita A, Carroccio A. Food allergy in irritable bowel syndrome: the case of non-celiac wheat sensitivity. World J Gastroenterol 2015;21:7089–109.
[82] Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009;169:651–8.
[83] Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:359–65.
[84] Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. Gastroenterol Hepatol 2014;10:164–74.
[85] Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. Am J Gastroenterol 2013;108:634–41.
[86] Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Role of FODMAPs in patients with irritable bowel syndrome. Nutr Clin Pract 2015;30:665–82.
[87] Dainese-Plichon R, Vivinus-Nébot M-H, Bzioueche-Hadhiri H, Demoly P. Allergic food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Rev Fr Allergol 2014;54:529–34.
[88] Olén O, Neuman A°, Koopmann B, Ludvigsson JF, Ballardini N, Westman M, et al. Allergy-related diseases and recurrent abdominal pain during childhood – a birth cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:1349–58.
[89] Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, Soresi M, D'Alcamo A, Ambrosiano G, et al. Fecal assays detect hypersensitivity to cow's milk protein and gluten in adults with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:965–71.
[90] Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J, Meier PN, Zeck-Kapp G, Wedi B, et al. Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy. Gut 1997;40:745–53.

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002

[91] Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2014;147:1012–20.

[92] Melchior C, Maccarone M, Lemaitre C, Ducrotté P. Diet regimens for gastroenterological diseases: which are useful? An update. Nutr Clin Metab 2015;29:101–8.

[93] Molina-Infante J, Serra J, Fernandez-Bañares F, Mearin F. The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: lights and shadows. Gastroenterol Hepatol 2016;39:55–65.

[94] Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2014;146:67–75.

Pour citer cet article : Saintot M, et al. Manifestations digestives des intolérances au blé. Rev Fr Allergol (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.12.002