



HAL
open science

Manifestation digestives des intolérances au blé

Manon Saintot

► **To cite this version:**

Manon Saintot. Manifestation digestives des intolérances au blé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932040

HAL Id: hal-01932040

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932040v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Manon SAINTOT

le 8 juillet 2016

MANIFESTATIONS DIGESTIVES DES INTOLÉRANCES AU BLÉ

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur Barbaud

Présidente

M. le Professeur Schmutz

Juge

M. le Professeur Ziegler

Juge

Mme le Docteur Flabbée

Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ DE MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BER-
TRAND

Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel
BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LA-
VERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Ro-
bert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT -
Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre
LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Ber-
nard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -
Jean-Pierre

NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN

Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL

Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel
SCHMITT

Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VES-
PIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-
Pierre CRANCE -
Professeure Michèle KESSLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Daniel SI-
BERTIN-BLANC
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel
CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NU- TRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS

(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG

(1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊT-NAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermatologie et de Vénérolog

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'honneur

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger et présider cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir accueillis et initiés à la dermato-allergologie. Votre passion pour l'allergologie, vos connaissances et votre expérience dans ce domaine, ont enrichi notre formation.

Nous vous remercions pour votre confiance et votre encadrement pour ce travail que vous nous avez confiés.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et de Vénérolog

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Merci de nous avoir accueillis dans votre service le temps d'un semestre, et de nous avoir encouragés avec bienveillance tout au long de ce semestre.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Professeur de Nutrition

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous espérons que ce travail vous intéressera et qu'il sera enrichissant.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Jenny-Anne FLABBEE

Praticien Hospitalier d'Allergologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de nous avoir accompagnés et soutenus tout au long de notre internat, de nous avoir aidés et conseillés

Merci d'avoir été présente et à l'écoute et de nous avoir transmis votre passion et votre engagement pour notre spécialité.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

Aux médecins qui ont participé à ma formation :

au Dr Julie Waton : merci pour ta gentillesse et ta disponibilité

au Dr Nicolas Petit et au Dr Emilie Bernard : Merci de m'avoir accueillie à Verdun et merci de votre patience, votre confiance et votre passion de l'allergologie

au Dr Circée Sperduto et au Dr Philippe Tagu: qui m'ont gentilement accueillie à leur consultation

au Dr Philippe Evon, au Dr Claudie Mouton : qui sont sources d'inspiration aussi bien professionnelle que personnelle

au Dr Marc Tenenbaum : qui malgré un temps de travail déraisonnable reste toujours agréable et à l'écoute des autres

à l'équipe de pneumologie de Verdun : Dr Cornu, Dr Mariot, Dr Meline

aux urgentistes de Mont St Martin : Dr Abotchi, Dr Santi, Dr Payet, Dr Schlienger

et à tous les autres médecins qui ont été présents dans mes différents stages : Dr Rapt, Dr Nakad, Pr Boivin et ceux que j'oublie

A ma famille :

à ma mère : qui s'est toujours sacrifiée pour nous et qui a cru en moi dès le début

à mon parrain : ma bonne étoile qui veille sur moi et qui me manque

à mon chéri, mon père et mes frères : qui sont toujours là pour me soutenir

à mes grands-parents, et particulièrement au papy Théo qui aura 95 ans le jour de la soutenance et qui est un exemple de réussite et de volonté

à Michel : qui est le plus gentil des beaux-pères

à Arlette : qui m'a confiée son fils

à mes cousins et cousines, à mes oncles et tantes

Aux équipes paramédicales,

Aux infirmière , aides-soignantes et secrétaires du CHU et des services où je suis passée. Je garde de bons souvenirs de notre collaboration.

A mes amis, mes co-internes,

à **Suzanne** : qui malgré la distance est toujours là pour moi, et qui ne sait pas à quelle elle a changé ma vie

à **Anais S** : avec qui la coloc a été un vrai plaisir et des moments de complicité pendant ces 3 ans

à **Athina** : qui a égayé les révisions de la P1 et continue de me faire rire

à **Charlotte** : plus discrète mais tout aussi importante

à **Axelle** : sans qui l'allergologie n'aurait pas été aussi bien

à **Linda et Clémence** : qui rayonnent de gentillesse et de joie et dont l'absence se fait sentir

à **mes compagnons de médecine depuis le début** : Emeline R, Emeline B, Morgane, Fanny, Matthieu, Anais P, Mini, Laure, Romaric, Hana, Marion, Camille, Hélène et Nico

à **mes co-internes de Bar le Duc à l'été 2015** : Christelle, Adrien, Mathilde, Bibi, Julien, Ali, Sid et Victor

à **mes co-internes de DESC** : Jérémy, Quentin, Sarah, Hélène et Nelsi

à **mes co-internes de dermato** : qui m'ont accueillies comme l'une des leurs : Anne Laure, Estelle et Sandra

et à ceux que j'oublie...

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	19
ABSTRACT	20
INTRODUCTION	21
HYPERSENSIBILITÉS RESTREINTES AU BLÉ.....	22
Maladie coeliaque	22
Allergie alimentaire IgE médiée.....	25
Sensibilité au gluten non coeliaque.....	29
HYPERSENSIBILITÉS NON RESTREINTES AU BLÉ.....	34
Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA).....	34
Oesophagite à éosinophiles (EoE).....	36
Syndrome de l'intestin irritable et intolérance aux FODMAPs	40
CONCLUSION.....	43
RÉFÉRENCES	44
ANNEXES	51

Manifestations digestives des intolérances au blé

Gastrointestinal disorders of intolerance to wheat

Manon Saintot¹, Jenny-Anne Flabbée¹, Olivier Ziegler², Jean-Luc Schmutz¹, Annick Barbaud¹

1 Département de dermatologie et allergologie, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, bâtiment des spécialités médicales, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

2 Service de Diabétologie, Maladies métaboliques et nutrition, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, bâtiment principal, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Correspondance :

Pr Barbaud Annick, Dermatology and Allergy Department, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Brabois Hospital, 54500 Vandoeuvre les Nancy France.

Email:

a.barbaud@chru-nancy.fr

Phone number: +33383157145

Fax number: +33383157011

Mots Clés : allergie au blé, maladie coeliaque, oesophagite à éosinophiles, sensibilité au gluten non coeliaque, syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

Keywords: coeliac disease, eosinophilic esophagitis, food protein induced enterocolitis syndrom, non coeliac gluten sensitivity, wheat anaphylaxis

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFDIAG : Association Française Des Intolérants Au Gluten

AGA : anti gliadine

ATI : alpha amylase / trypsin inhibiteur

CICBAA : Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

DSG-1 : Desmosomal cadherin desmoglein- 1

EMA : anti endomysium

EoE : oesophagite à éosinophiles

FODMAPs : Fermentiscibles Oligo -, Di- et Monosaccharides et Polyols

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

IgA : immunoglobuline A

IgE : immunoglobuline E

IgG : immunoglobuline G

IL : interleukine

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

LT : lymphocyte T

MC : maladie coeliaque

NOD : Non Obese Diabetic

PPI REE : Eosinophilie oesophagienne répondant aux IPP

SEIPA : Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

SGNC : sensibilité au gluten non coeliaque

SII : syndrome de l'intestin irritable

TGF bêta : Tumor Growth Factor bêta

Th : T helper

TLR : Toll Like Receptor

TNF alpha : Tumor Necrosis Factor alpha

TPO : test de provocation oral

TSLP : Thymic Stromal Lymphopoïétine

tTG : anti transglutaminase tissulaire

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 causés par le blé ou d'autres aliments, comme le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires ou l'oesophagite à éosinophiles. Une entité récemment décrite est la sensibilité au gluten non coeliaque. Sa physiopathologie est encore mal comprise, probablement multifactorielle. Il n'existe aucun marqueur spécifique actuellement. Son diagnostic nécessite d'avoir préalablement exclu une maladie coeliaque ou 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.

Abstract

Wheat is one of the main food of western diet but it can cause some gastrointestinal disorders which require his eviction. Some diseases are specific of wheat or gluten, while others may be caused by wheat but also various foods, like food protein induced enterocolitis syndrom or eosinophilic esophagitis. A new entity has recently emerged, the non coeliac gluten sensitivity, whose physiopathology probably multifactorial, is not well understood, and for which it doesn't exist any specific manifestation. Its diagnosis requires having ruled out coeliac disease and wheat allergy, which is not always easy. There is also intolerance to wheat whose mechanism is not immunologic, related to the presence of fructans, responsible of fermentation and gaz production due to their poor absorption and their osmotic effect, they can induce fonctionnal gastrointestinal troubles.

Introduction

Les céréales appartiennent à la famille des Poacées (graminées). On y distingue plusieurs familles, dont celle des triticeées qui regroupent le blé tendre, le blé dur, le seigle et l'orge [1]. 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'hydrolysats (ou isolats) [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 coeliaque) et mixte (oésophagite, gastroentérite 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).

Hypersensibilités restreintes au blé

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

Maladie coeliaque

C'est une entéropathie chronique inflammatoire auto immune provoquée par l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement pré isposés [6, 7]. Elle se caractérise par une atrophie villositaire réversible après régime d'exclusion. Sa prévalence en Europe et aux Etats-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 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 pré entatrices 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 coeliaque (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 carenciel, troubles de la fertilité, douleurs musculosquelettiques, 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 pauci symptomatiques, 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 éligibles 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 Haute Autorité de Santé (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 antiendomysium (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 coeliaque repose sur le régime d'exclusion 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].

Allergie alimentaire IgE médiée

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.

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 aveugle 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].

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'angioedèmes 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'angioedème 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].

Sensibilité au gluten non coeliaque

La sensibilité au gluten non coeliaque (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 aveugle 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 [37-42].

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, 43]. 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 [44].

La fibroscopie gastroduodénale montre une muqueuse normale ou une duodénite lymphocytaire non spécifique (Marsch 0 ou 1), sans atrophie villositaire [30].

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, 45, 46]. 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 [45-47]. 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, 45].

On ignore également si c'est le gluten ou d'autres composants du blé qui sont en cause [48]. La gliadine a montré son rôle toxique dans plusieurs études in vitro sur les cellules épithéliales et les jonctions intercellulaires [46]. 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 [49]. 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 [49]. 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 [49]. Ils joueraient également un rôle d'adjuvant dans la réaction immunitaire spécifique chez les patients atteints de MC [43].

Certaines équipes suspectent que les fructanes du blé, qui sont des oligosaccharides, participent au phénomène [14, 50]. On les intègre dans le groupe des Fermentiscible Oligo-, Di-, monosaccharides et polyols (FODMAPs) 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 FODMAPs et sans gluten avant le test de provocation. Ils montraient une amélioration des symptômes lors du régime pauvre en FODMAPs, mais pas de réponse significative au test de provocation au gluten [50]. Cependant, la méthodologie et les critères d'inclusion de cette étude sont très discutables. Par ailleurs, une intolérance digestive aux FODMAPs ne permet pas d'expliquer les symptômes extra digestifs de la SGNC et l'inflammation de bas grade qui l'accompagne souvent [34, 43, 51, 52].

Au total, il est probable que la SGNC soit due à différents facteurs qui s'ajoutent ou sont synergiques [53].

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 négatifs.

Afin d'exclure correctement une maladie coeliaque, 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 oesogastroduodénale, 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.

Evolution :

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 [54]. De ce fait, on peut recommander une supplémentation calcique en prévention [38, 54] .

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 [55]. 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 [53].

Hypersensibilités non restreintes au blé

Syndrome d'entéocolite 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 % [56].

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 [56]. 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 heures 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 [56]. Il n'est pas rare que le diagnostic de gastroentérite 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 oesophagien et des selles molles, parfois un retard de croissance. L'évolution vers la forme aiguë est possible [56].

Les critères de positivité du TPO diffèrent d'un TPO classique : signes digestifs dans les 2 à 4h (critère de Powell) et une augmentation 6h après le TPO des polynucléaires neutrophiles $> 3500/\text{mm}^3$ [57]. Il nécessite donc d'adapter la procédure : prélèvement sanguin avant le début et 6 à 8h après, prélèvement de selles 24h avant et 24h après et monitoring cardio-tensionnel [56].

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 [56, 58].

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 [59]. Classiquement induite par les protéines de lait de vache, une publication fait état d'un nourrisson co-sensibilisé au lait et au blé [60].

Oesophagite à éosinophiles (EoE)

Historiquement, il s'agit d'une infiltration primitive, massive et isolée de l'oesophage par des éosinophiles, non améliorée par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et se manifestant par des symptômes digestifs hauts chroniques [61]. 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%, avec 2 fois plus de cas pédiatriques que adultes, mais l'âge au moment du diagnostic est très variable [62]. Entre 50 et 80% des personnes atteintes ont une maladie allergique associée [62].

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 [62]. 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 [62].

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 [63]. Le blé est l'aliment le plus fréquemment en cause chez l'adulte : entre 30 et 60 % selon les études [64, 65]. 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 Lymphopoïétine (TSLP) [66]. Ces deux dernières sont nécessaires au développement de la maladie dans les modèles murins [67]. Le gène du TSLP a été identifié comme étant un locus de susceptibilité à l'EoE [68]. Par contre les IgE ne sont pas nécessaires car les souris déficientes ne sont pas protégées et l'omalizumab a montré des résultats mitigés [66]. 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 [69]. La perte de tolérance passe par un défaut de lymphocytes T régulateurs qui sont en nombre inférieurs dans les biopsies oesophagiennes des malades [70] et par une altération du microbiote oesophagien qui diffère de celui des témoins [71]. 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 [72].

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 [73]. 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 [73, 74].

Par ailleurs est apparue le concept d'éosinophilie oesophagienne 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 [66, 75]. 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 [66].

La place du régime est mal définie. D'après une méta analyse, tester les aliments par prick tests, atopy 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 [76]. 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, gastroentérite et colite, sont rares (1/100 000), et l'origine allergique est suspectée en raison des similitudes avec l'EoE mais controversée [77-79]. Il existe peu d'études, on trouve quelques cas dans la littérature concernant le blé [80, 81].

Syndrome de l'intestin irritable et intolérance aux FODMAPs

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 [82]. 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 [83-85].

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 [82, 86]. L'infiltrat inflammatoire est responsable de perturbations des 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 [82].

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 [82, 86, 87]. 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 [82].

Il existe deux hypothèses, celle d'une allergie et celle d'une intolérance, en particulier aux FODMPAPs [88, 89]. 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) [90]. 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 [82, 91]. 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'éviction d'une intradermoréaction au niveau digestif [82, 92, 93]. 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 [92, 93].

L'autre hypothèse est l'intolérance aux FODMAPs, en effet, une grande partie de la population présenterait une malabsorption [88]. Ils regroupent les oligosaccharides (fructanes et galactanes); les disaccharides (lactose) ; les monosaccharides (fructose) ; et les polyols (sorbitol, mannitol, maltitol et xylitol). Les FODMAPs 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 [88]. Les patients atteints de SII seraient plus sensibles à ces effets du fait de l'hypersensibilité viscéral . D'autre part, les FODMAPs semblent responsables d'une réponse endocrine qui augmente la motilité gastrointestinale en stimulant le rétrocontrôle neuronal par son action osmotique [88].

L'innovation du régime sans FODMAPs 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) [88, 94]. Il consiste dans un premier temps à supprimer toutes les sources de FODMAPs 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 [95, 96] cependant il n'est pas efficace chez tous les patients, et pour le moment les facteurs prédictifs de bonne réponse ne sont pas connus.

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 coeliaque du fait des complications néoplasiques et anaphylaxie avec un risque immédiat. La sensibilité au gluten non coeliaque (SGNC) est une pathologie encore mal connue dont le mécanisme est probablement multifactoriel. En France, les recommandations HAS concernant la maladie coeliaque 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.

Conflit d'intérêt :

aucun

Références

- [1] Saadoun-Cousin C, Paty E, Scheinmann P. Wheat flour allergy. *Rev Fr Allergol* 2002;42:583-594
- [2] Battais F, Richard C, Leduc V. Wheat grain allergens. *Rev Fr Allergol* 2007;47:171-174
- [3] Codreanu-Morel F. Neoallergens: wheat isolates as examples. *Rev Fr Allergol* 2012;52:138-140
- [4] Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and fonctionnal gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:728-736
- [5] Sampson HA. Food Allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:540-547
- [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;63:1210-1228
- [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;163:286-292
- [9] Malamut G, Cellier C. Celiac disease in the adult. *Rev Fr Allergol* 2010;50:254-259
- [10] P. Chrétien. Autoanticorps dans la maladie coeliaque. *EMC - Biologie médicale* 2011:1-8 [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;61:53-55
- [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;25:193-197
- [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;21:7110-7119
- [15] <http://www.afdiag.fr>
- [16] Moneret-Vautrin DA. Epidémiologie de l'allergie alimentaire : données du CICBAA et apport du Réseau d'Allergo-Vigilance. Communication Orale. Réunion ABEFORCAL. Charleroi le 7 octobre 2006

- [17] Réseau d'Allergo-Vigilance (page consultée le 20/05/2016)
<http://www.allergyvigilance.org>
- [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;108:634–638
- [19] Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896
- [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;102:410-415
- [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 gliadin specific immunoglobulin E measurement for the diagnosis of wheat dependant exercise induced anaphylaxis. *Allergy* 2008;63:233-236
- [24] Tritar F, Matoussi N, Daghfous H, Essaddam L, Fitouri Z, Ben Becher S. Anaphylaxis in two children with exercise-induced food allergy 2014;54:30-33
- [25] Beaudouin E, Renaudin JM, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Wheat allergy in adults. *Rev Fr Allergol* 2007;47: 175-179
- [26] Pecquet C, Laurière M. New allergens in hydrolysates of wheat proteins. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:21–23
- [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;111:897-899
- [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 Dec;132(6):1436-1438
- [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;5:3839-3853

- [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;106:508-514
- [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;107:1898-1906
- [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;13:1604-1612
- [34] Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:807–820
- [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;48:921-925
- [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;29:504-509
- [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;29:477-491
- [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;109:741-746
- [40] 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
- [41] 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;26:33-39
- [42] 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;59:1255-1261

- [43] Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten and wheat sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-1204
- [44] 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;46:680-685
- [45] 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
- [46] 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;108:842-850
- [47] 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
- [48] 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;22:435-440
- [49] 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;209:2395-2408
- [50] 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;145:320-328
- [51] 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;7:4966-4977
- [52] Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:469-476
- [53] Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J* 2015;3:160-165
- [54] 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
- [55] 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;69:182-187

- [56] Bidat E, Chaabane M, Chevallier B, Dutau G. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A new case report and review of the literature. *Rev Fr Allergol* 2011;51:701–705
- [57] Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-989
- [58] 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
- [59] Garcia-Careaga M Jr, Kerner JA Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2005;20:526-535
- [60] 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
- [61] Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:299-319
- [62] Collardeau-Frachon S, Hervieu V, Scoazec JY. Oesophagite à éosinophiles: une “maladie émergente”. *Ann Pathol* 2007;27:417-425
- [63] 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;109:1503-1512
- [64] 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;142:1451-1459
- [65] 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;134:1093-1099
- [66] Molina-Infante J. Eosinophilic esophagitis in adults: a distinct form of food allergy. *Rev Fr Allergol* 2015;55:438-443
- [67] Noti M, Wojno ED, Kim BS, Siracusa MC, Giacomini PR, Nair MG et al. Thymic stromal lymphopoietin – elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med* 2013;19:1005-1013
- [68] 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
- [69] 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;7:718-729

- [70] Stuck MC, Straumann A, Simon HU. Relative lack of T regulatory cells in adult eosinophilic esophagitis - no normalization after corticosteroid therapy. *Allergy* 2011;66:705-707
- [71] 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
- [72] 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
- [73] Leung J, Beukema KR, Shen AH. Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:709-720
- [74] 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
- [75] 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
- [76] 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;146:1639-1648
- [77] Pineton de Chambrun G, Desreumaux P, Colombel JF, Cortot A. Eosinophilic gastroenteritis. *Rev Fr Allergol* 2010;50:248-253
- [78] 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;9:950-956
- [79] Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:175-188
- [80] 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
- [81] 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
- [82] 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;21:7089-7109

- [83] 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;169:651-658
- [84] 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;163:286-292
- [85] 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;11:359-365
- [86] Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:164-174
- [87] 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;108:634-641
- [88] Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Role of FODMAPs in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Nutr Clin Pract* 2015;30:665-682
- [89] Dainese-Plichon R, Vivinus-Nébot M-H, Bziouche-Hadhiri H, Demoly P. Allergic food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Rev Fr Allergol* 2014;54:529-534
- [90] 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;40:1349-1358
- [91] 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;9:965-971
- [92] 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;40:745-753
- [93] 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;147:1012-1020
- [94] Melchior C, Maccarone M, Lemaitre C, Ducrotté P. Diet regimens for gastroenterological diseases: which are useful? An update. *Nutr Clin Metab* 2015;29:101-108
- [95] 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
- [96] 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

Annexes

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

Abréviations : EMA = anti endomysium ; FODMAPs = Fermentiscibles oligo-, di-, monosaccharides et polyols ; HLA = Human Leukocyte Antigen ; IgA = immunoglobuline A ; IgE = immunoglobuline E ; PT = prick test ; SEIPA = syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires ; SGNC = sensibilité au gluten non coeliaque ; TPO = test de provocation par voie orale ; tTG = transglutamines

Tableau 2 : Classification anatomopathologique de Marsch

Grade	LIE	cryptes	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

Abréviations : LIE = lymphocytes intra épithéliaux (nombre pour 100 entérocytes)

Tableau 3 : Sources alimentaires de FODMAPs et alternatives [94]

Groupes d'aliments	Source de FODMAPs	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	Mélasses et dérivés, sirop d'érable, saccharose, glucose

Abréviation : FODMAPs : Fermentiscibles Oligo-, Di-, Monosaccharides et Polyols

VU

NANCY, le **1^{er} juin 2016**

Le Président de Thèse

Professeur Annick BARBAUD

NANCY, le **3 juin 2016**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9130 NANCY,
le **6 juin 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

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'oesophagite à éosinophiles. Une entité récemment décrite est la sensibilité au gluten non coeliaque. Sa physiopathologie est encore mal comprise, probablement multifactorielle. Il n'existe aucun marqueur spécifique actuellement. Son diagnostic nécessite d'avoir préalablement exclu une maladie coeliaque 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 thèse fait le point des connaissances actuelles et des conduites à tenir adaptées à ces différentes pathologies dues à la consommation de blé.

TITRE EN ANGLAIS

Gastrointestinal disorders of intolerance to wheat

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2016

MOTS CLEFS : allergie au blé, maladie coeliaque, oesophagite à éosinophiles, sensibilité au gluten non coeliaque, syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
