

Hypersensibilité au gluten non cœliaque : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : L'hypersensibilité au gluten non cœliaque se manifeste par des symptômes qui apparaissent peu de temps après l'ingestion de gluten, et qui disparaissent suite au retrait du gluten de l'alimentation. Elle se caractérise par des problèmes intestinaux et extra-intestinaux, semblables à ceux qui sont observés dans les cas de maladie cœliaque et de syndrome de l'intestin irritable.

La physiopathologie de ces manifestations n'est pas encore bien comprise, et il s'agit d'un sujet controversé. Les recherches soulèvent l'implication potentielle de plusieurs mécanismes : une perturbation de la réaction immunitaire sans production d'autoanticorps et sans manifestations auto-immunes, un déséquilibre de la flore intestinale (dysbiose) et une perméabilité intestinale accrue.

On estime une prévalence de 3 à 6 % de la population (enfants et adultes). Elle est mal définie en raison de la fréquence des cas d'autodiagnostic conduisant à la suppression du gluten sans avis médical.



→ **J.-P. OLIVES**
Unité de Gastroentérologie et
Nutrition, Hôpital des Enfants,
CHU Purpan, TOULOUSE.

La culture des céréales et leur consommation ont joué un rôle vital dans l'histoire de l'humanité, et ont certainement permis la survie de plusieurs populations pendant ou après des périodes de famine. Cependant, le passage pour l'être humain de l'état de chasseur-cueilleur à celui de sédentaire-cultivateur a conduit au développement de certaines mutations génétiques, se traduisant par une non-tolérance à certaines protéines de céréales, en particulier celles du blé.

Depuis quelques décennies, l'ingestion du gluten a été rapportée comme étant à l'origine de maladies digestives et/ou systémiques, et suspectée comme pouvant être responsable de syndromes ou de symptômes divers.

Les céréales contenant du gluten comme le blé, le seigle et l'orge, ont toujours été le principal composant de la diète alimentaire de la majorité des populations.

Dans ce contexte, les maladies en relation avec l'ingestion du gluten ont progressivement émergé comme des entités épidémiologiquement significatives, dont la prévalence globale est estimée à environ 5 % de la population.

Des études et des enquêtes, conduites depuis quelques années auprès de l'ensemble des consommateurs, confirment que le nombre de personnes diminuant ou supprimant complètement le gluten de leur alimentation est en constante augmentation, et cela sans relation directe avec le diagnostic d'une quelconque allergie ou intolérance au gluten ou à ses dérivés. Ce comportement alimentaire a maintenant dépassé le niveau d'un phénomène de mode, il est devenu un véritable problème de société avec d'énormes enjeux économiques, et pose un réel problème de santé publique [1].

Ce changement récent dans les habitudes alimentaires est particulièrement inquiétant, car les allégations, large-

REVUES GÉNÉRALES

Gastroentérologie

ment relayées par les médias sur les prétendus bienfaits pour la santé de la suppression du gluten, sont également associées à des campagnes accusant le blé moderne et les techniques de culture de produire des céréales toxiques et dangereuses pour notre santé.

En Europe, la croissance du marché des produits sans gluten est estimée devoir augmenter de 10,4 % par an dans les 5 prochaines années. Aux États-Unis, 100 millions d'Américains consomment des produits sans gluten chaque jour, et les projections pour les années 2020 estimeraient le marché des produits sans gluten à 7 600 milliards de dollars [2].

La conséquence de ce changement radical dans les modes de consommation alimentaire conduit à un paradoxe totalement incompréhensible : 30 % de la population fait un régime non justifié, n'apportant aucun bénéfice prouvé pour la santé, et de très nombreuses études confirment qu'environ 80 % des personnes souffrant de maladies ou de symptômes en relation avec l'ingestion de gluten ne seraient pas diagnostiquées.

Il est donc évident que la généralisation de diètes diminuant ou supprimant complètement les céréales amènera inéluctablement à ne pas diagnostiquer des sujets souffrant de maladies chroniques graves pouvant menacer leur santé à long terme, et ne permettra pas d'individualiser clairement les maladies, entités ou syndromes qui sont réellement dus à un effet délétère du gluten.

Maladies et syndromes en relation avec l'ingestion du gluten

1. Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une intolérance alimentaire résultant de l'inter-

action entre l'environnement (ingestion de gluten) et des facteurs génétiques. Elle est une des affections chroniques les plus répandues dans le monde. Selon la localisation géographique, la prévalence suivant les populations est estimée entre 0,5 et 2 %. À ce jour, le régime sans gluten est le seul traitement efficace disponible [3].

La maladie cœliaque était classiquement définie comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire due à une réponse inappropriée des lymphocytes de la muqueuse intestinale au contact de la gliadine du blé, de l'orge et du seigle. Elle survient le plus souvent chez l'enfant avant l'âge de 3 ans. Le développement de marqueurs sérologiques (IgA antitransglutaminase et anti-endomysium) a révélé, d'une part, l'incidence élevée des formes frustes, paucisymptomatiques, silencieuses voire latentes et, d'autre part, un déplacement de l'âge du diagnostic dans les pays industrialisés : la maladie se déclare plus tardivement, de préférence chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents.

Ce changement de visage de la maladie cœliaque s'accompagne d'une évolution des stratégies diagnostiques, mais également de la définition de la maladie elle-même. De nos jours, la maladie cœliaque doit être comprise comme une maladie dysimmunitaire systémique, initiée par la gliadine et les prolamines proches, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés.

Dans sa forme classique, la maladie cœliaque débute chez un nourrisson de plus de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. Elle se manifeste par une diarrhée chronique avec des selles abondantes et volumineuses, accompagnée d'une anorexie, d'une apathie. L'examen clinique montre un météorisme abdominal et des signes de dénutrition, avec une fonte des masses

musculaires et du tissu adipeux. Le retentissement nutritionnel est confirmé par la cassure de la courbe de poids, parfois associée à un ralentissement secondaire de la vitesse de croissance staturale. Une décompensation "aiguë" est possible avec selles liquides, vomissements, déshydratation ("crise cœliaque"). Plus rarement, une entéropathie exsudative, avec hypoalbuminémie et œdèmes masquant la perte de poids, peut être au premier plan.

Depuis environ une vingtaine d'années, les formes atypiques ou frustes s'avèrent bien plus fréquentes que la forme classique, elles doivent maintenant être bien connues de tous les médecins et dépistées par le dosage des anticorps antitransglutaminase. S'ils sont supérieurs à la normale, la procédure de diagnostic de la maladie cœliaque devra être appliquée en collaboration avec un gastroentérologue pédiatre (recherche des gènes *HLA-DQ2* et *DQ8* et fibroscopie œsogastroduodénale) [4]. Il faut évoquer une intolérance au gluten devant des troubles du transit intestinal non spécifiques, un appétit diminué, des douleurs abdominales récidivantes, une prise de poids médiocre, un retard de croissance isolé, un retard pubertaire, une aménorrhée, une asthénie chronique, une anémie ferriprive, des douleurs osseuses, des fractures sur ostéopénie, une aphtose buccale récidivante, une hypoplasie de l'émail dentaire, une augmentation isolée des transaminases.

Dans certaines formes prolongées, non diagnostiquées, on peut observer des douleurs abdominales, une constipation chronique, un retard de croissance et/ou pubertaire et plus rarement un hippocratisme digital. Certaines situations et de nombreuses pathologies génétiques ou auto-immunes peuvent être associées à une maladie cœliaque, ou être "à risque" de développer une intolérance au gluten à plus ou moins long terme [3].

Du fait de la définition de nouvelles entités pathologiques en relation avec l'ingestion de gluten (allergie au blé, hypersensibilité au gluten non cœliaque [HSGNC]), il est très important de connaître et de diagnostiquer les formes atypiques de maladie cœliaque, car elles s'associent à une atrophie villositaire qui disparaîtra avec le régime sans gluten [5]. Ces pathologies doivent être prouvées par des tests et des explorations spécifiques, qui seules justifient le suivi d'un régime sans gluten continu et strict [6].

2. Allergie au blé

L'allergie au blé chez l'enfant est fréquente; elle peut être IgE-médiée avec des réactions immédiates, ou non IgE-médiée avec des manifestations chroniques. Elle se manifeste par des réactions cliniques survenant rapidement après l'ingestion de l'aliment. Elle débute le plus souvent dans la première année de la vie, peu après l'introduction du blé sous forme de céréales, de pain, ou de produits alimentaires industriels [7].

Devant une réaction immédiate après ingestion de blé, le diagnostic sera confirmé par la positivité des *prick tests* et des IgE spécifiques à la farine de blé. Ce dosage devra être régulièrement fait lors de l'évolution afin de décider des réintroductions en milieu hospitalier pour voir si la tolérance est acquise.

L'anaphylaxie au blé induite par l'effort est une forme particulière de l'allergie au blé IgE-médiée. Cette pathologie a surtout été décrite chez l'adolescent et l'adulte jeune. La spécificité de cette allergie est qu'elle survient lors d'un effort physique, uniquement si le patient a ingéré du blé dans les heures qui précèdent. L'ingestion de blé est parfaitement tolérée si elle n'est pas suivie d'effort physique. Le traitement nécessite l'éviction du blé dans les 4 heures précédant un exercice physique [8].

La fréquence de l'allergie au blé associée à la dermatite atopique de l'enfant est évaluée entre 14 et 18 %. Elle a la particularité de se manifester dans 70 à 75 % des cas par des réactions retardées, responsables d'une exacerbation de l'eczéma, parfois accompagnée de symptômes digestifs (douleurs abdominales et/ou diarrhée chronique) [9].

Il n'existe pas actuellement de *patch test* au blé prêt à l'emploi. Celui-ci peut être réalisé en mettant de la farine dans une cupule en aluminium.

Les manifestations digestives chroniques de l'allergie au blé semblent actuellement en augmentation de fréquence, ou tout du moins sont mieux reconnues et prises en charge. La symptomatologie associe: diarrhée chronique, cassure de la courbe de poids et ballonnement abdominal, triade symptomatique tout à fait identique à celle de la maladie cœliaque. Des difficultés alimentaires peuvent être associées. Ce tableau correspond à celui d'une entéropathie, forme clinique de l'allergie alimentaire non IgE-médiée, qui peut aboutir à une malabsorption avec une atrophie villositaire intestinale partielle visible sur des biopsies duodénales [10].

Dans tous les cas, une maladie cœliaque doit être éliminée grâce à un dosage des anticorps antitransglutaminase, avant de débiter un régime d'exclusion du blé [10].

L'évolution naturelle de l'allergie au blé est le plus souvent favorable dans la majorité des cas. Elle guérit spontanément avec l'âge, tant les formes immédiates que les formes digestives chroniques.

3. Hypersensibilité au gluten non cœliaque

L'hypersensibilité au gluten non cœliaque (HSGNC) a été décrite pour la

première fois en 1978 par A. Ellis. Ce n'est que depuis 2010 que cette entité suscite de nombreuses interrogations et une certaine considération de la part du corps médical face à des troubles fonctionnels digestifs difficilement explicables chez l'enfant [11].

D'après les patients, l'HSGNC se manifeste par des symptômes qui apparaissent peu de temps après l'ingestion de gluten, et qui disparaissent suite au retrait du gluten de l'alimentation. Elle se caractérise par des problèmes intestinaux et extra-intestinaux, semblables à ceux qui sont observés dans les cas de maladie cœliaque et de syndrome du côlon irritable [12]. On estime une prévalence de 3 à 6 % de la population (enfants et adultes), mais ce chiffre est discutable en raison de l'absence de diagnostic médical établi sur des critères stricts et la pratique spontanée de régimes écartant le gluten.

Les symptômes souvent évoqués sont: douleurs abdominales, ballonnement, douleurs articulaires, diarrhée ou constipation, eczéma et/ou éruptions cutanées, fatigue, céphalées. Chez les enfants, l'HSGNC se traduit généralement par des symptômes gastro-intestinaux, une fatigue générale et une irritabilité [13, 14].

Du point de vue médical, la tentative de définir l'HSGNC a été établie au cours de plusieurs conférences de consensus [13-15]: association de symptômes digestifs et extradiigestifs, apparaissant rapidement après l'ingestion d'aliments contenant du gluten et disparaissant tout aussi rapidement avec un régime sans gluten, chez des patients dont les diagnostics de maladie cœliaque et d'allergie au blé ont été éliminés [16-17]].

La possible entité "HSGNC" n'est pas encore bien comprise, et il s'agit d'un sujet controversé. Les recherches soulèvent l'implication potentielle de plusieurs mécanismes tels la réaction

REVUES GÉNÉRALES

Gastroentérologie

POINTS FORTS

- ➔ L'hypersensibilité au gluten non cœliaque est une nouvelle entité individualisée chez l'adulte.
- ➔ Cette entité n'est pas, à ce jour, prouvée ni reconnue chez l'enfant.
- ➔ Les symptômes sont superposables aux troubles fonctionnels intestinaux et à ceux du syndrome de l'intestin irritable : ils s'améliorent avec la diminution ou la suppression du gluten dans l'alimentation.
- ➔ La prise en charge doit suivre une procédure rigoureuse visant à éliminer formellement une maladie cœliaque et une allergie à la farine de blé.

immunitaire innée au gluten, non auto-immune, comme le suggère l'expression des récepteurs *Toll-like* (TLR) de type 2 et la réduction de *Foxp3* (*Forkhead box P3*) sur les biopsies intestinales de sujets suspects d'HSGNC [18]. Une dysbiose et une perméabilité intestinale accrue ont été rapportées [12].

Une forme "atténuée" de maladie cœliaque a été évoquée. Des modifications histologiques mineures semblables à celle de maladie cœliaque ont été retrouvées (grades 0 et 1 de la classification de Marsh [18, 12]. Dans l'étude de Carroccio *et al.*, 94 % des sujets classés HSGNC ont un taux de lymphocytes interépithéliaux égal ou supérieur à 25 % [19]. Cependant, la non-élévation des anticorps IgA anti-transglutaminase doit faire partie des critères de diagnostic, bien que chez l'adulte aient été retrouvées une élévation des IgA et IgG antigliadines plasmatiques (dont on connaît les mauvaises sensibilité et spécificité!) et la présence d'anticorps anti-endomysium sur la muqueuse duodénale [12, 15]. Concernant une possible prédisposition génétique en lien avec les haplotypes *HLA-DQ2* et *DQ8*, ils étaient présents chez 50 % des patients souffrants d'HSGNC contre 40 % des sujets de la population générale. Les symptômes digestifs étaient plus marqués chez les malades exprimant

DQ2 et/ou *DQ8* que ceux qui étaient *DQ2-DQ8* négatifs [12, 14].

Certaines protéines du blé (les inhibiteurs de l'alpha-amylase et la trypsine) et certains sucres faiblement absorbés et fermentés par les bactéries intestinales ont été identifiés comme autres déclencheurs impliqués dans l'HSGNC [11]. Les symptômes seraient provoqués par l'ingestion de gluten pour certaines personnes atteintes, tandis que pour d'autres, une combinaison d'autres aliments associés au gluten serait nécessaire.

• Les FODMAP

Les FODMAP (*Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) sont très présents dans notre alimentation : sucre, légumes, légumineuses, blé, lactose... Plusieurs études ont évoqué leur rôle inducteur dans les troubles fonctionnels intestinaux dont le syndrome de l'intestin irritable.

Biesiekierski *et al.* ont conduit un essai randomisé chez des sujets souffrant de troubles fonctionnels digestifs, pour tenter de faire la part entre les rôles respectifs du gluten et des FODMAP. L'introduction en double aveugle du gluten à deux doses différentes pendant une semaine avec *crossover* ne permettait pas de montrer un rôle significatif du gluten dans ces pathologies.

Cependant, les critères de sélection des patients de cette étude sont discutables, et les FODMAP associés au blé ne peuvent totalement expliquer les troubles extradiigestifs décrits dans certains cas d'HSGNC [20].

• Les ATI (*Amylase trypsin inhibitors*)

Les ATI sont des protéines qui bloquent les enzymes – lesquelles sont normalement utilisées pour digérer l'amidon (amylase) et de protéines (trypsine) dans les aliments – et ils sont toxiques pour de nombreux insectes et autres nuisibles. Beaucoup de graines, y compris le blé, contiennent une large gamme d'inhibiteurs d'enzymes, tels que les ATI. D. Schuppan, dont l'équipe de recherche a découvert le rôle des ATI, a souligné que les cultures de blé modernes sont élevées pour avoir une teneur élevée d'ATI, et que cela aurait pu jouer un rôle dans l'apparition et l'évolution des troubles tels que la maladie cœliaque et la sensibilité au gluten [21]. La sélection de variétés de blés de plus en plus résistantes aux insectes et aux maladies pourrait-elle favoriser l'apparition de problèmes de santé chez des sujets génétiquement prédisposés ? Elles induisent une réaction immunitaire innée activant les *Toll-like receptors 4* (TLR4), conduisant au relargage de cytokines proinflammatoires. Sur un terrain génétique prédisposé, la consommation d'ATI pourrait induire une réaction d'HSGNC.

L'HSGNC est donc maintenant classée comme une affection faisant partie des maladies induites par l'ingestion de gluten. La réalité de l'HSGNC reste toujours controversée ; sa physiopathologie n'est pas connue, et son existence chez l'enfant reste à démontrer. Le sujet a fait l'objet d'une littérature foisonnante ces derniers mois. Prédisposition génétique, stigmates d'auto-immunité, forme mineure de maladie cœliaque, allergie alimentaire à médiation lym-

phocyttaire? Toutes les hypothèses ont été soulevées. Actuellement, il n'existe aucun marqueur spécifique clinique, immunologique, allergologique ou endoscopique de cette pathologie [12].

Syndrome de l'intestin irritable (SII)

Le SII a une forte prévalence dans la population générale. La fréquence du SII chez l'enfant est estimée à 0,2 % des consultations de pédiatrie générale et de 22 % à 45 % des enfants de 4 à 18 ans consultant en gastroentérologie pédiatrique [22]. La conférence de consensus de Rome III a émis des recommandations pour retenir ce syndrome [22]. Les critères diagnostiques sont cliniques et les symptômes regroupent : inconfort ou douleur abdominale, l'accélération du transit ou la constipation, la modification de la forme ou de l'apparence des selles... L'évolution de ce syndrome est chronique et sa prise en charge complexe.

Une méta-analyse montre que 29 % des patients souffrent encore après 5 ans et plus de suivi [23]. Les enfants présentant un trouble fonctionnel intestinal ont un score de qualité de vie significativement plus faible que les enfants en bonne santé, et que ceux présentant une pathologie organique gastro-intestinale, et ce dans tous les domaines (physique, émotionnel, social, scolaire). Ils ont un absentéisme scolaire plus important que les patients présentant une pathologie organique gastro-intestinale.

Sa physiopathologie est complexe, et fait intervenir des facteurs locaux (hypersensibilité viscérale, inflammation locale, pullulation bactérienne) et généraux (prédisposition génétique, environnement, agressions physiques, facteurs psychologiques). D'autres facteurs sont également incriminés dont l'allergie alimentaire et l'intolérance

au lactose. En effet, des tentatives de régime d'exclusion chez les adultes ou les enfants présentant un SII et une élévation des IgE ou des IgG4 semblent montrer l'implication d'un facteur allergique. Les allergènes alimentaires les plus fréquemment incriminés sont le blanc d'œuf, les protéines du lait de vache, les poissons et crustacés, le blé, les arachides, les fruits à coques et le soja. La prévalence du SII est cependant identique chez les enfants allergiques ou non [22].

L'accent est mis actuellement sur le rôle probablement important du microbiote intestinal dans la physiopathologie de ce syndrome [24]. Son action métabolique serait perturbée, ce qui pourrait contribuer à l'apparition de ballonnements, de troubles moteurs, et favoriser l'hypersensibilité viscérale. Des anomalies qualitatives du microbiote ont aussi été observées. C'est le cas par exemple dans le syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante, au cours duquel on constate une diminution des bactéries dominantes habituelles et une élévation des bactéries occasionnelles.

La similitude des symptômes entre le syndrome de l'intestin irritable et ceux rapportés pour l'HSGNC rend délicate l'individualisation de chacune des entités [12, 14].

Il existe très probablement une zone de recouvrement (*overlap*) entre ces manifestations fonctionnelles et leur amélioration à la suppression d'aliments contenant des FODMAP et/ou du gluten. Sur la **figure 1**, est proposée une schématisation de la séparation – à bien conserver à l'esprit – entre les affections réellement dues à une intolérance ou un effet délétère du gluten et certains concepts dont la réalité clinique et physiopathologique n'est pas encore prouvée chez l'enfant.

Conduite à tenir en pratique

La démarche diagnostique (**fig. 2**) doit respecter une procédure et des critères rigoureux. Pour affirmer un diagnostic HSGNC et éliminer les autres diagnostics d'affections liées à l'ingestion de gluten, les protocoles de diagnostic de la maladie cœliaque et d'allergie au blé doivent être appliqués après une réintroduction de quantités normales de gluten dans l'alimentation, pendant plusieurs semaines.

Conclusion

À ce jour, un seul consensus se dégage : l'HSGNC est un diagnostic d'élimina-

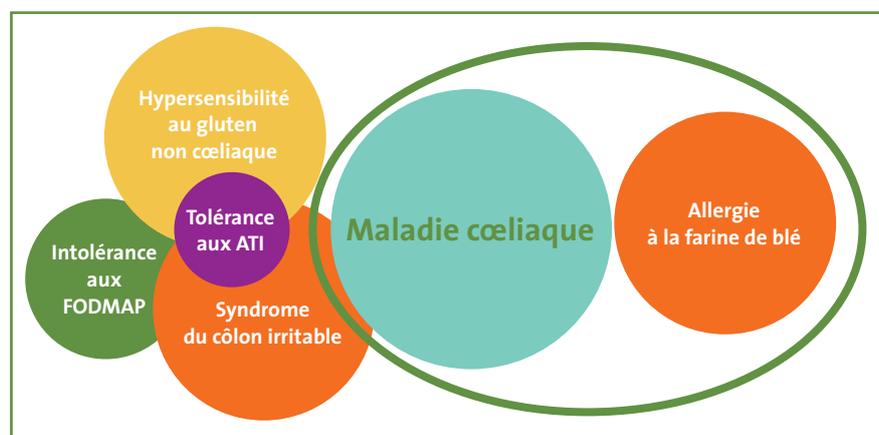


FIG. 1 : Place du syndrome de l'intestin irritable et de l'HSGNC par rapport aux pathologies dues à l'ingestion de gluten.

REVUES GÉNÉRALES

Gastroentérologie

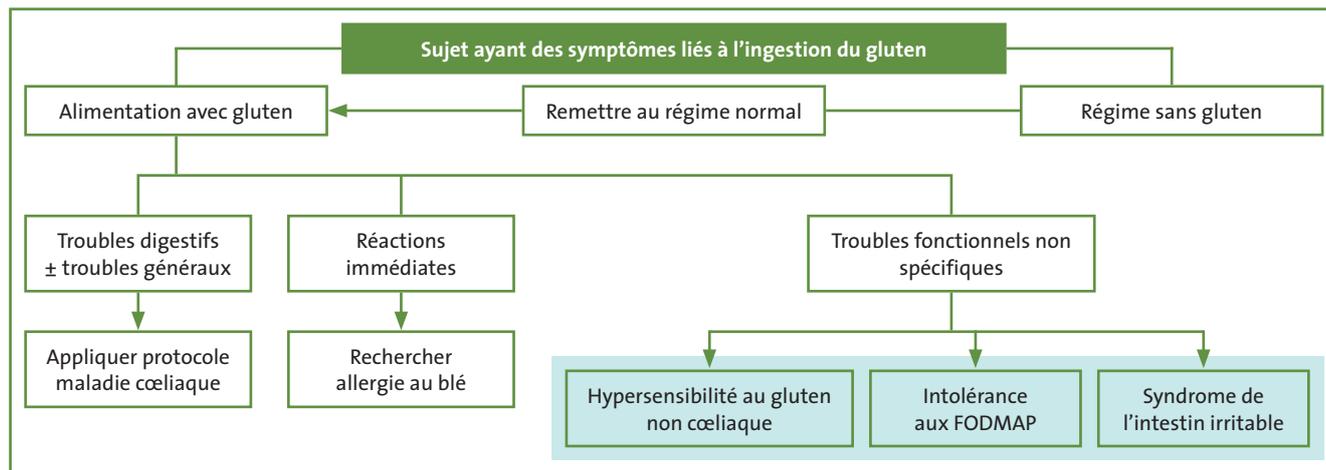


Fig. 2 : Démarche diagnostique en cas de suspicion de troubles liés au gluten.

tion. La maladie cœliaque et l'allergie immédiate au blé doivent avoir été écartées (dosage des anticorps IgA antitransglutaminase et anti-endomysium normaux en l'absence de déficit en IgA, anticorps IgG antitransglutaminase non augmentés, biopsie duodénale sans signe de maladie cœliaque et tests allergologiques négatifs. Surtout le diagnostic d'HSGNC n'est confirmé que s'il y a une amélioration nette des symptômes lors de l'éviction du gluten, et une réapparition lors de sa réintroduction au cours d'un test en double aveugle contrôlé contre placebo.

Des études multicentriques respectant ces critères sont indispensables pour préciser le rôle délétère du gluten dans cette affection.

Bibliographie

- OLIVES JP. Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ? *Réalités Pédiatriques*, 2015; 196:13-15.
- <http://www.marketsandmarkets.com/Press-Releases/gluten-free-products.asp>
- LAMIREAU T, OLIVES JP. Maladie cœliaque. In : Gastroentérologie pédiatrique. Gottrand F, Turck D Éd. Doin. *Progrès en Pédiatrie*, 2016:118-127.
- HUSBY S *et al.* ESPGHAN Working Group on Coeliac disease Diagnosis. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012;54:136-160.
- OLIVES JP. Maladie cœliaque : les formes cliniques à ne pas méconnaître. *Arch Pediatr*, 2016;2016:23 (Hors série) : 1-2. <http://www.sfpediatrie.com/page/num%C3%A9ros-sp%C3%A9ciaux>
- LUDVIGSSON JF *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2013;62:43-52.
- BATTAIS F *et al.* Les allergènes du grain de blé. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2007; 47:112-115.
- BEAUDOUIN E. Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort : épidémiologie et aspect cliniques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2010; 50:184-187.
- DE BOISSIEU D *et al.* Dermite atopique de l'enfant et allergie au blé. *Rev Fr Allergol Immunol*, 2005;45:411-415.
- DE BOISSIEU D *et al.* Allergie au blé et maladie cœliaque : comment faire la différence ? *Arch Pediatr*, 2009;16:873-875.
- LEMALE J. Hypersensibilité au gluten non cœliaque de l'enfant : une réalité méconnue ou galvaudée ? *Réalités Pédiatriques*, 2015; (numéro spécial novembre):4-5.
- FASANO A *et al.* Non celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 2015;148:1195-1204.
- SAPONE A *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*, 2012;10:13.
- CATASSI C *et al.* Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients*, 2013;5:3839-3853.
- CATASSI C *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 2015;7:4966-4977.
- FRANCAVILLA R *et al.* Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*, 2014;164:463-467.
- ELLI L *et al.* Diagnosis of gluten related disorders : celiac disease wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*, 2015;21:7110-7119.
- SAPONE A *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.
- CAROCIO A *et al.* Non celiac gluten sensitivity diagnosed by double blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*, 2012;107:1898-1906.
- BIESIEKIERSKI JR *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non gluten celiac sensitivity after dietary reduction of fermentable poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*, 2013;145:320-328.
- SCHUPPAN D *et al.* Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis*, 2015;33:260-263.
- RASQUIN A *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders : child/adolescent. *Gastroenterology*, 2006;130:1527-1537.
- GIETELING MJ *et al.* Prognosis of chronic or recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008;47:316-326.
- SAULNIER DM *et al.* Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2011;141:1782-1791.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.