



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>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

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

Par

Benoît AKPEMADO

Né le 18 août 1982

Le 14 mai 2013

**CONSOMMATION DE GLUTEN ET
SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE :
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET
INTERET POUR LE MEDECIN GENERALISTE**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Dominique De KORWIN

Président

Mme le Professeur Gisèle KANNY

Juge

M. le Professeur Jean-Marc BOIVIN

Juge

Mme le Docteur Angélique GLUZIKI

Juge

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1^{er} Cycle : **Professeur Bruno CHENUEL**

- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales » : **M. Christophe NÉMOS**

- 2^{ème} Cycle : **Professeur Marc DEBOUVERIE**

- 3^{ème} Cycle : « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* » : **Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« *DES Spécialité Médecine Générale* » : **Professeur Paolo DI PATRIZIO**

- Filières professionnalisées : **M. Walter BLONDEL**

- Formation Continue : **Professeur Hervé VESPIGNANI**

- Commission de Prospective : **Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

- Recherche : **Professeur Didier MAINARD**

- Développement Professionnel Continu : **Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

Assesseurs Relations Internationales : Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND -
Pierre BEY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN -
Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE -
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean
DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert
FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT -
Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
- Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX -

Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise
MONERETVAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -
Francis PENIN – Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON -
Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER -
Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT -
Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel
STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul
VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – 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 Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

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

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

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 Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – 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*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

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

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

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

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

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

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

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur 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

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

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 – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

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

Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

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

Docteur Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

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

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

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

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteur Laure JOLY

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia
DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON

Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

- Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE

Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie

GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER -

- Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur

Michel PIERSON – Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur

Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT -

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Michel WAYOFF

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie
(U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco
(U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain
(Belgique)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston
(U.S.A)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de
Santé d'Hô

Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)

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

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology
(U.S.A)

Professeur Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS
(1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (USA)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de WUHAN (CHINE)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto

(JAPON)

REMERCIEMENTS

A notre Président de jury

Monsieur le Professeur Jean-Dominique de Korwin

Professeur de Médecine Interne

Merci pour votre disponibilité, vos précieux conseils, votre pédagogie, votre gentillesse.

A notre Directeur de thèse

Mme le Docteur Angélique Gluziki

Merci d'avoir soutenu ce projet dès son commencement et d'avoir permis son accomplissement.

A notre Juge

Mme le Professeur Gisèle Kanny

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Vieillissement

Merci d'avoir accepté spontanément de faire partie de ce jury.

A notre Juge

Mr le Professeur Jean-Marc Boivin

Professeur des universités de Médecine Générale

Merci d'avoir participer à la réflexion de ce projet, et de l'avoir fait évoluer pour qu'il puisse aboutir.

A Céline, pour m'avoir soutenu et épaulé à chaque instant.

A Papa et Maman, pour m'avoir toujours encouragé.

A Julien, Delphine et Mélanie.

A mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque".

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p.15
1. TROUBLES LIES A L'EXPOSITION AU GLUTEN	p.16
1.1. RAPPEL SUR LE GLUTEN	p.16
1.2. TROUBLES LIES AU GLUTEN	p.17
1.2.1. L'allergie au blé	p.17
1.2.1.1. L'allergie respiratoire, l'asthme du boulanger	p.17
1.2.1.2. L'allergie alimentaire	p.18
1.2.2. La maladie cœliaque	p.19
1.2.2.1. Épidémiologie	p.19
1.2.2.2. Pathogenèse	p.19
1.2.2.3. Diagnostic	p.20
1.2.2.3.1. Clinique	p.20
1.2.2.3.2. Sérologie	p.20
1.2.2.3.3. Histologique	p.21
1.2.2.3.4. Génotypique	p.21
1.2.3. La dermatite herpétiforme	p. 22
1.2.4. L'ataxie au gluten	p.23
1.2.5. Autres troubles liés au gluten	p.23
1.3. LE CONCEPT DE SENSIBILITE AU GLUTEN	p.24
1.3.1. Un concept récent	p.24
1.3.2. Pathogenèse	p.24
1.3.3. Définition	p.25
1.3.4. Épidémiologie	p.26
1.3.5. Diagnostic	p.26
2. SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE EN SOINS PRIMAIRES	p.27
2.1. EPIDEMIOLOGIE	p.27
2.2. IMPORTANCE EN SANTE PUBLIQUE	p.28
2.2.1. Coûts directs	p.28
2.2.2. Coûts indirects	p.29
2.3. PRISE EN CHARGE EN SOINS PRIMAIRES	p.29
2.3.1. Démarche diagnostique	p.29
2.3.2. Situation en soins primaires	p.31
2.3.3. Place des examens complémentaires	p.32

3. RELATION ENTRE INGESTION DE GLUTEN ET SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE	p.33
3.1. METHODOLOGIE	p.33
3.1.1. Équations de recherche	p.33
3.1.2. Recherche personnelle "articles croisés"	p.34
3.1.3. Sélection	p.34
3.1.4. Critères de jugement Score de Jadad	p.35
3.2. MALADIE CŒLIAQUE SENSIBILITE AU GLUTEN : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	p.35
3.3. EFFICACITE DU REGIME SANS GLUTEN DANS LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE : REVUE DE LA LITTERATURE	p.37
4. OBSERVATIONS CLINIQUES	p.65
4.1. CAS DE MADAME C, 23 ANS	p.65
4.1.1. Observation	p.65
4.1.2. Commentaires	p.66
4.2. CAS DE MADAME G, 21 ANS	p.67
4.2.1. Observation	p.67
4.2.2. Commentaires	p.68
4.3. CONCLUSION	p.68
5. RECOMMANDATIONS PRATIQUES POUR LE MEDECIN GENERALISTE	p.69
5.1. RECHERCHE D'UNE INTOLERANCE AU GLUTEN EN CAS DE TROUBLES DIGESTIFS PRESUMES FONCTIONNELS	p.69
5. 1. 1. Maladie cœliaque	p.69
5. 1. 2. Allergie au blé	p.70
5. 1. 3. Sensibilité gluten	p.71
5.2. INDICATION DU REGIME SANS GLUTEN	p.73
5.3. QUE RETENIR EN MEDECINE GENERALE	p.76
CONCLUSION	p.80
BIBLIOGRAPHIE	p.81
ANNEXE	p.87

INTRODUCTION

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un des troubles digestifs les plus rencontrés au quotidien par le médecin généraliste.

Il fait partie des troubles fonctionnels et donc par définition aucune étiologie n'est retrouvée lors des différentes investigations.

Les mécanismes physiopathologiques expliquant les troubles sont encore mal définis. De par la prévalence de ce trouble digestif en France (et dans les pays occidentaux) et des coûts directs et indirects qu'il engendre, le poids économique du SII est important.

Depuis quelques années, certains patients atteints de troubles digestifs fonctionnels ont expérimenté un amendement de leurs symptômes en excluant le gluten de leur alimentation.

Les recherches du monde scientifique aboutissent à la naissance d'une nouvelle entité parmi les troubles liés au gluten : la sensibilité au gluten non cœliaque.

La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC ou SG) est définie par des réactions cliniques (digestives ou extradigestives) à l'ingestion de gluten, qui disparaissent à son exclusion, alors que la maladie cœliaque et l'allergie au blé ont été éliminées.

Ce concept étant récent et pouvant remettre en cause la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable, nous avons réalisé une revue de la littérature pour tester l'hypothèse selon laquelle l'ingestion de gluten peut être responsable d'un syndrome de l'intestin irritable.

1. TROUBLES LIES A L'EXPOSITION AU GLUTEN

1.1. RAPPEL SUR LE GLUTEN

Le gluten est un complexe protéinique, principal constituant du blé. En effet, il représente environ 80% des protéines contenues dans le blé, soit 12% de la graine. Il est également présent dans le seigle et en quantité moindre dans l'orge. On le retrouve donc dans les farines de céréales panifiables, ce qui explique sa présence si large dans le milieu agro-alimentaire.

Le blé est, dans la civilisation occidentale et au Moyen-Orient, un composant central de l'alimentation humaine. On comptabilise 600 millions de tonnes de blé produits annuellement et consommés sous forme de pains, biscuits, semoules, pâtes...

C'est la présence du gluten dans le blé qui permet l'élasticité de la pâte malaxée et conditionne la qualité du produit final.

La culture du blé est ancienne de 10 000 ans. Elle a démarré pendant l'ère du néolithique. Au fil du temps, l'homme a sélectionné des plantes de blé répondant mieux à ses besoins. Les différentes espèces de blé (*Triticum* et *Aegilops*) ont subi au cours des siècles des transformations qui les ont fait passer de l'état de plantes sauvages à celui d'espèces cultivées.

Aujourd'hui, il existe environ 25 000 types de blé, soit un large éventail à la disposition de l'industrie agroalimentaire. Depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle, grâce à la découverte du génome complexe du blé et fruit d'une sélection menée par l'homme, le blé s'est modifié ainsi que sa teneur en gluten qui a quasi doublé (de 7 à 12%).

Le blé moderne s'adapte désormais aux contraintes du rendement industriel ; l'objectif étant de créer un blé plus court, plus résistant (environnement, pesticides), plus productif, plus stable dans le temps et compatible aux processus de fabrication mécanisés.

1.2. TROUBLES LIES AU GLUTEN

1.2.1. L'allergie au blé

L'allergie au blé est une réaction immunologique aux protéines de blé. Elle comprend :

- l'allergie respiratoire (asthme du boulanger)
- l'allergie alimentaire
- l'urticaire de contact
- l'anaphylaxie induite par l'effort physique ('wheat dependant exercise induced anaphylaxis' WDEIA).

Les anticorps IgE jouent un rôle central dans la pathogenèse de ces maladies.

La prévalence serait estimée à 0,5% [1], elle serait plus importante chez l'enfant avec une décroissance dans le temps [2].

1.2.1.1. L'allergie respiratoire ou l'asthme du boulanger

La plupart des recherches sur l'allergie au blé s'est concentrée sur l'asthme du boulanger qui est la première maladie liée à une profession en Europe (20% des maladies professionnelles). Elle toucherait environ 4% des apprentis boulangers après un an d'exposition, le double à la fin de la seconde année [3].

L'asthme du boulanger est une manifestation IgE dépendante où la farine de blé est un pneumallergène. De très nombreuses fractions antigéniques ont été mises en évidence (famille des inhibiteurs α -amylase/trypsine), mais l'ensemble des allergènes n'est pas totalement connu.

La rhinite allergique est le symptôme le plus fréquent et le plus précoce [4]. Elle est habituellement associée à une conjonctivite [5]. L'asthme accompagne d'emblée la rhinite ou, plus rarement, survient isolément. Il la complique presque toujours après plusieurs mois ou années d'exposition [5].

La spirométrie de pointe confirme les données de l'interrogatoire en montrant la chute du débit de pointe les jours de travail. Cette chute est particulièrement évocatrice lors de la reprise qui suit un arrêt de travail de quelques jours [6].

Les pricks tests et la détection des IgE spécifiques permettent un diagnostic étiologique. En pratique médicale courante, la conjonction d'une symptomatologie rhino-bronchique

et de paramètres fonctionnels respiratoires rythmés par le travail, associés à la positivité des tests allergologiques (cutanés ou sérologiques) à une farine, permet le diagnostic d'allergie respiratoire du boulanger [6].

Si l'éviction survient assez tôt, l'asthme peut guérir. Le plus souvent, toutefois, on observe la persistance d'un état asthmatique de gravité variable [7], d'autant plus à craindre lorsque l'exposition a été poursuivie longtemps après l'entrée dans la maladie asthmatique.

1.2.1.2. L'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire au blé peut entraîner différentes manifestations digestives, respiratoires ou cutanées, selon les individus.

La prévalence des allergies dues à la consommation de blé en France est estimée à 6,4% des enfants (de 1 à 3 ans) et 13,2 % des adultes, dans une population de patients présentant une allergie alimentaire [8].

Chez l'enfant, le syndrome d'eczéma/dermatite atopique est le principal symptôme associé à l'allergie au blé.

La plupart des études conclut que la négativité du *prick test* et des IgE spécifiques au blé ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'allergie au blé (leur interprétation devant tenir compte de l'âge de l'enfant) et que le test épicutané est le meilleur examen de dépistage. Le diagnostic de certitude ne sera apporté que par le test de provocation [9].

Chez l'adulte, l'un des symptômes les plus fréquents est l'anaphylaxie induite par l'effort physique (wheat dependant exercise induced anaphylaxis, WDEIA). La particularité 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. Les signes cutanés sont constants avec prurit, urticaire, angio-oedème, flush. Les atteintes respiratoires (dyspnée) et digestives sont moins fréquentes. Plus rarement, on note un malaise, une hypotension, voire un choc anaphylactique débutant après 10-15 minutes d'effort physique. Il est remarquable d'observer que le jogging, la marche, l'aérobic sont les activités sportives le plus souvent en cause. À ce jour, aucune donnée physiopathologique ne permet de l'expliquer [10] [11]. Tous les patients souffrant de WDEIA réagissent vis-à-vis des ω 5-gliadines. Notons que d'autres aliments peuvent provoquer l'anaphylaxie induite par

l'effort physique comme les crustacés. L'interrogatoire a une place importante dans l'établissement du diagnostic.

Devant une symptomatologie clinique évocatrice de WDEIA, le diagnostic devra être confirmé par des investigations allergologiques [12]. Le traitement repose sur l'éviction du blé dans les 4 heures précédant un exercice physique.

1.2.2. La maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion de gluten chez les sujets génétiquement prédisposés.

1.2.2.1. Epidémiologie

La maladie cœliaque (MC) affecte environ 1% de la population dans les pays occidentaux [13]. Les études épidémiologiques récentes montrent, pour des raisons méconnues, une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque durant les dernières décennies [14] [15].

En France sur des données sérologiques établies en 2000, la prévalence de la maladie cœliaque est estimée à 257/100 000 habitants [16].

La maladie cœliaque est également présente dans d'autres parties du monde (Afrique du nord, Moyen Orient, Asie), et l'occidentalisation de la nourriture (westernization diet) dans ces pays sera probablement responsable de l'augmentation de son incidence dans un futur proche [14].

1.2.2.2. Pathogenèse

La prédisposition génétique joue un rôle clé dans la maladie cœliaque. La MC est fortement associée à la présence des gènes HLA de classe 2 (complexe majeure d'histocompatibilité), localisés sur le chromosome 6p21. 95 % des patients atteints de la MC expriment des gènes codant pour la protéine HLA-DQ2, le reste des patients est habituellement HLA-DQ8 positif.

La présence de ces molécules est nécessaire pour le développement de la maladie mais pas suffisante puisque l'haplotype HLA-DQ2 est présent chez 30 à 40% des

individus caucasiens.

Il est maintenant établi, que la prédisposition génétique dépend d'une multitude de gènes [17], y compris des gènes codant pour des molécules non HLA.

L'inflammation chronique intestinale est déclenchée par les cellules T. La fraction protéique en cause du gluten est la gliadine (protéine monomérique). Une transglutaminase tissulaire produit la gliadine déamidée. La gliadine transformée peut se fixer aux molécules HLA (DQ2 ou DQ8) et devient ainsi immunogène.

1.2.2.3. Diagnostic

1.2.2.3.1. Clinique

Le spectre clinique de la MC est large. Les symptômes intestinaux sont fréquents chez l'enfant notamment dans les deux premières années de vie (diarrhée chronique, vomissements, distension abdominale, anorexie).

Le trouble extra-intestinal le plus fréquent est l'anémie ferriprive ne répondant pas à la supplémentation en fer. Les autres troubles pouvant être : l'ostéoporose, les neuropathies périphériques, les endocrinopathies, les arthrites et arthralgies, les épilepsies avec calcifications occipitales bilatérales, la cardiomyopathie, l'alopécie.

Il existe également des formes cliniques silencieuses où la MC est découverte lors de tests sérologiques.

La prévalence de la MC augmente dans certaines situations à risque telles que : le déficit en IgA, quelques syndromes génétiques (syndromes de Down, Turner, William), les antécédents familiaux de MC, et surtout le diabète de type 1 et les thyroïdites.

C'est de par toutes ces situations cliniques atypiques que beaucoup de patients cœliaques échappent au diagnostic avec le risque à long terme de développer des complications graves telles que le lymphome.

1.2.2.3.2. Sérologique

Le dosage des anticorps IgA antitransglutaminases (ATG) est l'examen sérologique de première intention [18]. Il est sensible et spécifique. Les anticorps IgA anti endomysium (AEM) sont plutôt considérés comme des tests de confirmation. Plus récemment les

anticorps IgG PDG (peptides désaminés de la gliadine) ont été ajoutés dans l'arsenal diagnostique avec une sensibilité et une spécificité équivalentes aux ATG. Ils sont par ailleurs plus performants lorsqu'il existe un déficit en IgA et chez l'enfant en dessous de 3 ans [19].

1.2.2.3.3. Histologique

Les biopsies du duodénum permettent le diagnostic de certitude, même si un taux d'IgA ATG et AEM supérieur à 10 fois la norme est presque toujours associé à une entéropathie coéliquaue typique de l'intestin grêle [20].

Les anomalies histologiques de la MC associent :

- des infiltrations intraépithéliales par des lymphocytes (>25 lymphocytes pour 100 entérocytes)
- une hyperplasie des cryptes
- une atrophie villositaire (partielle à totale)
- une baisse du ratio villosités-cryptes [21].

Elles permettent plusieurs classifications, la classification Marsh [21] étant la plus utilisée :

- Marsh I : entérite lymphocytaire avec lymphocytose intraépithéliale
- Marsh II: entérite lymphocytaire avec hyperplasie des cryptes
- Marsh IIIA : atrophie villositaire partielle
- Marsh IIIB : atrophie villositaire subtotale
- Marsh IIIC : atrophie villositaire totale.

1.2.2.3.4. Génotypique

Comme dit précédemment, la présence des gènes codant pour les molécules HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 est nécessaire pour le développement de la MC, ce qui fait de ce critère génétique une valeur prédictive négative très élevée. La vaste majorité des patients HLA-DQ2 négatifs ou HLA-DQ8 négatifs ne développera jamais une MC.

Récemment Catassi et al [22] a proposé une approche quantitative pour aider au

diagnostic de la MC : « four out a five rule ».

Le diagnostic de la MC est confirmé si 4 des 5 critères suivants sont présents :

- symptômes typiques de la MC
- anticorps IgA présents et élevés
- génotypes HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8 positifs
- lésions histologiques d'entéropathie coéliquaue sur des biopsies de l'intestin grêle
- réponse au régime sans gluten.

1.2.3. La dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme (DH) est une dermatose bulleuse décrite pour la première fois en 1884. Elle touche généralement les personnes d'origine européenne avec une prévalence d'environ 1 sur 10000 aux États unis et en Angleterre, bien que des chiffres plus élevés aient été décrits en Suède et en Finlande (respectivement 4/10000 et 6/10000) [23].

La DH peut apparaître à n'importe quel âge, mais est rare aux âges extrêmes de la vie. L'âge moyen d'apparition des symptômes se situe vers la quarantaine. Contrairement à la MC, la DH est plus fréquente chez l'homme que la femme (1,5 à 1,9:1) [24].

La présence des haplotypes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 est retrouvée avec la même prévalence que la MC.

La DH est évoquée devant une éruption érythémato-papulo-vésiculeuse très prurigineuse localisée préférentiellement de façon symétrique sur les faces d'extensions des membres (coudes, genoux) et les fesses. Les vésicules sont souvent de petite taille, plus ou moins groupées en bouquets herpétiformes et laissent rapidement place à des érosions post vésiculeuses, s'associant à des excoriations de grattage. L'atteinte des paumes des mains peut être inaugurale. Parfois le tableau clinique est non spécifique et se résume à un prurit chronique accompagné de petites excoriations d'allure peu spécifique.

Seulement une minorité (10%) de patients présente des symptômes gastro-intestinaux.

Le diagnostic est confirmé par :

- la réalisation d'une biopsie cutanée montrant un infiltrat dermique superficiel composé de polynucléaires neutrophiles et de quelques éosinophiles réalisant

typiquement des micro abcès au sommet des papilles avec ébauche de décollement.

- la mise en évidence d'une auto-immunité coéliquaue (IgA ou IgG ATG ou AEM).

Pour beaucoup, la DH est une manifestation extra-intestinale de la MC. Les biopsies duodénales ne sont plus nécessaires dans la démarche diagnostique [25].

1.2.4. L'ataxie au gluten

L'ataxie au gluten a été initialement définie par l'association d'une ataxie restée idiopathique malgré un bilan étiologique exhaustif et d'une sensibilité au gluten définie par la présence dans le sang d'anticorps anti-gliadine (AGA).

Sur une série d'études conduites au Royaume-Uni par Hadjivassiliou [24] sur une période de 15 ans à Sheffield, 148 des 635 patients atteints d'ataxies sporadiques avaient des preuves sérologiques d'une immunité au gluten.

L'ataxie au gluten se présente la plupart du temps par une ataxie cérébelleuse, avec un âge moyen d'apparition de la maladie vers 50 ans.

La réponse au régime sans gluten dépend de la durée de l'ataxie précédant la mise en place du régime, la perte des cellules de Purkinje étant irréversible.

1.2.5. Autres troubles liés au gluten

Ces dernières années, le régime sans gluten a été testé dans d'autres situations pathologiques. Il a été bénéfique dans les entéropathies VIH en permettant aux personnes séropositives de limiter les épisodes de diarrhée et de gagner du poids [26].

Il pourrait avoir un effet bénéfique sur la préservation des fonctions des cellules Beta du pancréas chez les sujets à risque de développer un diabète de type 1 [27].

Dans une étude randomisée publiée en 2001, la diète sans gluten associée à un régime végétarien a permis une amélioration symptomatique de l'inflammation chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde [28]. Le régime sans gluten testé dans l'autisme n'a pas permis des conclusions probantes [29].

1.3. LE CONCEPT DE SENSIBILITE AU GLUTEN

1.3.1. Un concept récent

La sensibilité au gluten (SG) ou sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) est un concept qui est apparu il y a quelques années dans la communauté scientifique. Des données publiées en 1980 suggéraient déjà l'existence d'un syndrome causé par l'ingestion de gluten chez les patients n'ayant pas de maladie cœliaque ni d'allergie au gluten.

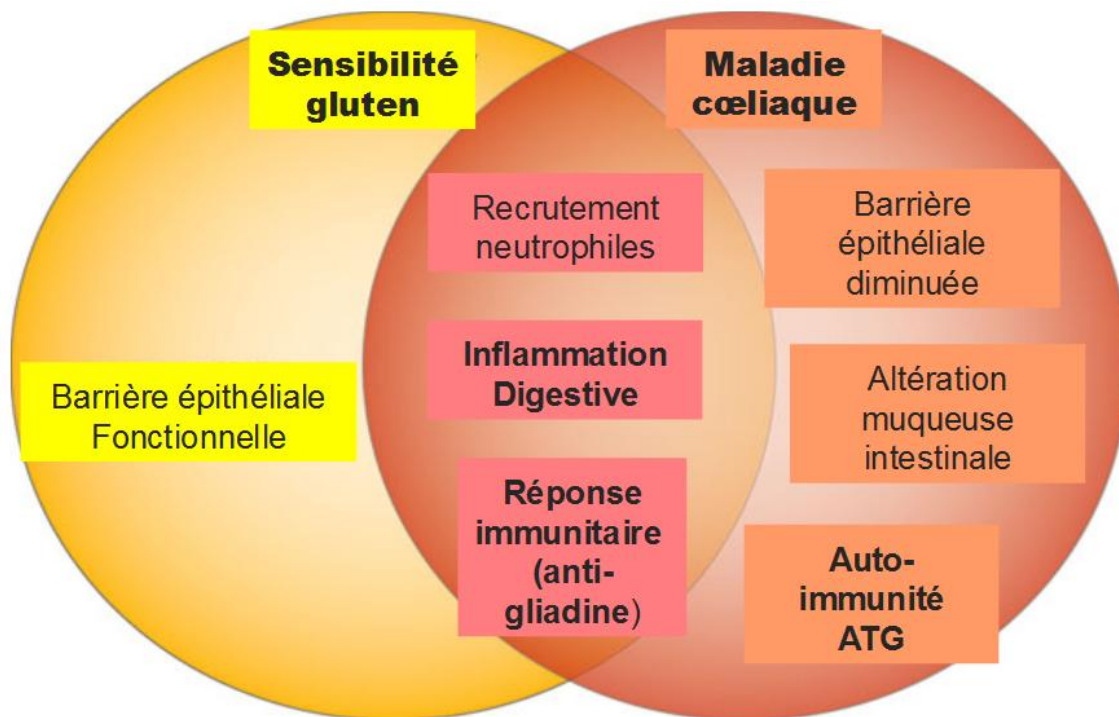
1.3.2. Pathogenèse

La pathogenèse de la sensibilité au gluten n'est pas clairement définie. Les données actuelles suggèrent des mécanismes différents de ceux de la MC. L'étude de Sapone et al [30] permet une ébauche de réponse pointant les différences physiologiques.

La SG serait principalement associée à l'activation du système immunitaire inné (avec peu ou pas d'implication de l'immunité adaptative) : l'expression du marqueur Toll Like Receptor 2 (TLR 2) (marqueur de l'immunité inné) est considérablement augmenté dans la muqueuse des patients atteints de SG contrairement aux patients cœliaques ou aux individus contrôles.

Contrairement à la MC, les patients atteints de SG présentent une barrière épithéliale de la muqueuse intestinale intacte.

Des souris transgéniques HLA-DQ8 non cœliaques gavées par de la gliadine ont une augmentation de la sécrétion de l'acétylcholine par le plexus myentérique entraînant une hypercontractilité musculaire lisse et un épithélium prosécrétoire [31]. Enfin, des antigènes de la lumière intestinale tels que certains composants de la flore intestinale pourraient contribuer à l'augmentation de l'inflammation causée par l'ingestion de gluten [32].



Mécanisme pathogénique de la sensibilité au gluten et de la maladie coeliaque
 Volta, U. & De Giorgio, R. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2012 doi:10.1038/nrgastro.2012.15

Les études sont encore trop peu nombreuses pour connaître précisément la pathogenèse de la SG. Mais il est d'ores et déjà possible de remarquer que SG et MC partagent pathophysiologiquement certains points communs comme l'inflammation digestive (voir figure ci dessus).

1.3.3. Définition

On peut définir la SG par un ensemble de symptômes qui :

- apparaissent après l'ingestion de gluten,
 - disparaissent ou s'améliorent lors d'un régime sans gluten,
 - récidivent lorsque le gluten est réintroduit dans l'alimentation,
- alors que les mécanismes allergiques et/ou auto-immuns (MC) ont été exclus.

La présentation clinique retrouve des troubles digestifs (évocateurs de SII) tels que des douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée, constipation ; associés (ou non) à des manifestations extra-intestinales (fatigue, maux de tête, douleurs musculaires et articulaires, dépression). Les manifestations intestinales étant plus fréquentes que les manifestations extra-intestinales.

1.3.4. Épidémiologie

L'épidémiologie de la SG est loin d'être établie, cependant, on peut présumer une prévalence plus importante que la MC. Entre 2004 et 2010, sur 5896 patients vus à la clinique "Center for celiac research", 347 patients, soit 6%, étaient considérés comme sensible au gluten. La SG semble toucher plus les adultes que les enfants, et plus les femmes que les hommes (sex ratio 1:2,5) [33].

1.3.5. Diagnostic

En l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, le diagnostic de la SG repose sur un faisceau de critères clinico-biologiques.

Volta propose une série de critères [34] :

- l'ingestion de gluten entraîne l'apparition rapide de troubles intestinaux et extra-intestinaux
- les symptômes disparaissent rapidement après exclusion du gluten et on observe une récurrence des symptômes à la réintroduction du gluten
- IgE spécifiques au gluten et au blé et prick tests négatifs
- sérologie de la MC négative (IgA AEM, IgA ATG, IgG PDG)
- anticorps antigliadine (AGA) (principalement IgG) positifs dans 50% des cas
- biopsie duodénale normale, ou faible augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux ($\leq$ Marsh I)
- HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8 positifs dans 40-50% des cas.

2. LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE EN SOINS PRIMAIRES

2.1 EPIDEMIOLOGIE

Le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) se définit comme l'association de douleurs ou d'inconfort abdominal et de troubles du transit à un degré variable.

La création des critères de Rome I puis II et enfin III a permis que cette pathologie soit définie au mieux pour la réalisation d'études épidémiologiques et physiopathologiques.

En France, une étude ancienne faisait état d'une prévalence de l'ordre de 13 % [35]. Puis deux enquêtes ont été publiées en 2004 [36] [37] utilisant les critères de Rome II : la première retrouvait une prévalence du SII de 4,7 %, la seconde une prévalence plus faible de 1,1 %. Notons que dans cette deuxième étude la prévalence du SII, selon les anciens critères de Manning était de 12 % si l'on ne faisait pas référence à une durée des symptômes. Ces deux études montrent que les critères de Rome abaissent de manière importante la prévalence supposée du SII.

Une vaste étude épidémiologique réalisée en 2003 en Europe dans 8 pays chez plus de 42 000 personnes, retrouvait une prévalence du SII de 11,5 %, sur la base de questionnaire, avec un diagnostic de SII déjà porté en moyenne chez 4,8 % de la population totale de cette étude [38].

Avec la même méthodologie, la prévalence du SII évaluée chez plus de 5 000 personnes aux États-Unis était de 14,1 % sur la base de questionnaires, avec un diagnostic de SII déjà porté chez 3 % de la population de l'étude [39].

Mais ces chiffres doivent être pondérés en fonction du niveau de certitude de diagnostic qui est exigé et des critères diagnostiques utilisés [40]. En effet, les critères de Rome II sont des critères de définition positifs d'une pathologie qui reste un diagnostic d'élimination.

Selon M. Dapoigny [41], les chiffres de prévalence seront donc nécessairement beaucoup plus élevés, si l'on se contente d'une définition purement clinique, comme cela est fait dans la plupart des études et ils seront nécessairement beaucoup plus faibles lorsque l'on exige un diagnostic de certitude.

Toujours selon M. Dapoigny, il semble raisonnable aujourd'hui d'estimer la prévalence du syndrome de l'intestin irritable, au sein d'une population générale européenne d'un pays industrialisé aux environs de 8 % [41].

Le SII touche plus les femmes que les hommes avec un sex ratio de 2 dans la plupart des études. Il est plus fréquemment retrouvé entre 40 et 50 ans.

Le SII peut être plus ou moins sévère d'un individu à l'autre. L'altération de la qualité de vie se corrèle à la sévérité des symptômes [42] [43].

2.2. IMPORTANCE EN SANTE PUBLIQUE

L'ensemble de ces données permet de comprendre d'emblée pourquoi le poids économique du SII est important mais aussi pourquoi il est difficile d'apprécier de façon détaillée et précise l'impact financier de cette pathologie. Il existe deux approches distinctes : les coûts directs et les coûts indirects.

2.2.1. Les coûts directs

On entend par coût direct induit par le SII, le nombre de consultations chez le médecin généraliste et chez le spécialiste, la prescription et la réalisation des examens complémentaires, la prescription médicamenteuse, l'achat des médicaments et enfin la nécessité d'une hospitalisation.

Les estimations des études médico-économiques de ces dernières années laissent apparaître un coût direct induit par les troubles fonctionnels intestinaux, et par le SII en particulier, extrêmement variable : une revue de la littérature anglo-saxonne sur 24 publications américaines et anglaises de 1991 à 2003 évalue un coût direct allant de 348 à 8750 dollars par patient et par an [44].

En France, une étude publiée en 2007 [45] montre que les coûts moyens estimés par patient et par an, pour la prise en charge du SII, sont de 756 €.

Sur une autre étude française réalisée en 2001, 80 % des sujets présentant un SII consultent un médecin au moins une fois au cours de leur histoire médicale fonctionnelle, avec, dans plus de 50 % des cas, consultation auprès d'un gastro-entérologue [37]. Dans cette même étude 66 % des sujets atteints de SII ont bénéficié d'examens complémentaires (dont la moitié une coloscopie). Le recours à l'hospitalisation reste faible (5% des patients).

Concernant la prescription médicamenteuse, les pratiques de prescription sont

variables, selon les pays mais aussi selon les médecins d'un même pays.

2.2.2. Les coûts indirects

Beaucoup plus difficiles à évaluer, ils concernent essentiellement les arrêts de travail. En France une étude montrait qu'environ 10 % des sujets travaillant et souffrant d'un SII selon les critères de Rome 2 avaient bénéficié d'un arrêt de travail au moins une fois dans l'année qui précédait l'étude [37]. Ce taux variable selon les pays est monté jusqu'à 30 % dans une étude allemande [46]. Notons que ce taux d'arrêt de travail peut être augmenté par des interventions chirurgicales puisque celles-ci sont plus fréquentes chez les patients souffrant d'un SII (2 fois plus de cholecystectomies, 4 fois plus d'appendicectomies) [47].

Associé à l'absentéisme, le présentéisme perturbé présenterait un coût aussi élevé que des pathologies comme la migraine et l'asthme [48].

Pour conclure, une étude plus récente (2010) en médecine générale démontre que les coûts de la prise des patients atteints de SII sont plus imputables aux comorbidités du SII, qu'au SII lui même [49].

2.3 PRISE EN CHARGE EN SOINS PRIMAIRES

2.3.1. Démarche diagnostique

Au début des années 2000, les sociétés anglaises et américaines de gastroentérologie [50] [51] considéraient que le diagnostic du SII était un diagnostic d'exclusion nécessitant la réalisation de différents examens complémentaires négatifs pour aboutir au diagnostic. Depuis, des avis d'experts [52] [53] [54] [55] considèrent qu'il est possible de retenir un diagnostic positif du SII sur la base des critères cliniques de Rome (II ou III) (voir tableau ci-dessous) sans recourir nécessairement à des examens complémentaires. Mais devant la grande diversité des tableaux cliniques rencontrés, il est difficile de construire un algorithme simple.

Critères de Rome III [56]

Douleur abdominale ou inconfort digestif (sensation abdominale désagréable non douloureuse) survenant au moins 3 jours par mois durant les 3 derniers mois, associé avec au moins 2 des critères suivant :

- amélioration par la défécation
- survenue associée à une modification de la fréquence des selles
- survenue associée à une modification de la consistance des selles.

Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol :

SII avec constipation prédominante (C-SII)

SII avec diarrhée prédominante (D- SII)

SII avec alternance diarrhée-constipation (M-SII)

SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du C-SII, D-SII ou M-SII.

La prise en charge initiale du patient doit débuter par un interrogatoire soigneux précisant :

- le type et l'ancienneté des symptômes,
- les critères de gravité,
- les antécédents personnels et familiaux en particuliers les antécédents de cancers digestifs.

L'interrogatoire est essentiel. Souvent, le patient consulte pour un symptôme prédominant (douleurs abdominales, ballonnement, troubles du transit) et ce n'est qu'un interrogatoire dirigé qui permettra d'identifier les symptômes associés permettant d'aboutir à un diagnostic de SII. Les prises médicamenteuses antérieures (antispasmodiques, modificateurs du transit, antidépresseurs) devront être recherchées. Un examen clinique complet sera également réalisé.

Dans le cas le plus fréquent, c'est à dire si le patient n'a pas de critères de gravité et si l'examen clinique est normal, un diagnostic positif de SII peut être posé d'emblée et il n'est pas nécessaire de réaliser des examens complémentaires.

Critères de gravité / Symptômes d'alarme

- Début de la symptomatologie après 50 ans
- Début récent de la symptomatologie
- Perte de poids involontaire
- Symptomatologie nocturne
- Antécédents familiaux de cancer colorectal, de maladie coéliquae, de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)
- Anémie
- Rectorragie
- Prise récente d'antibiotiques
- Masse abdominale/rectale
- Présence de marqueurs d'un syndrome inflammatoire
- Fièvre

2.3.2. Situation en soins primaires

En médecine générale, les plaintes digestives sont fréquentes et représentent 5% des motifs de consultation. Les médecins généralistes sont amenés, de façon quotidienne, à prendre en charge des patients souffrant de troubles fonctionnels digestifs [57]. Notons que les critères diagnostiques du SII proviennent d'études et d'analyses réalisées par le corps médical spécialisé. Mearin et al a démontré qu'en médecine générale, seulement une minorité de patients diagnostiqués comme souffrant d'un SII remplit les critères diagnostiques de Rome II [58]. Par ailleurs, parmi les non gastro-entérologues, au mieux 20 % des praticiens connaissent un des critères diagnostiques du SII [59] [60] ; ce qui entraîne une sous-estimation du diagnostic de SII et une augmentation du nombre d'examen complémentaires réalisés.

Selon certains auteurs, la limite des critères diagnostiques du SII en soins primaires peut aussi s'expliquer par l'approche restrictive de ces critères qui ne cadre pas avec l'approche diagnostique utilisée en soins primaires où les symptômes, les antécédents, l'histoire psycho-sociale mais aussi les idées du patient, ses attentes et ses craintes jouent un rôle important.

2.3.3. Place des examens complémentaires

Au cours du SII, les examens complémentaires sont réalisés essentiellement pour éliminer une pathologie organique. En pratique aucun examen complémentaire ne permet de confirmer le diagnostic. L'hypersensitivité viscérale à la distension pourrait être utilisée comme marqueur du SII [61] mais cette technique est limitée à la recherche et ne peut être diffusée pour une utilisation quotidienne.

La rentabilité des examens complémentaires en l'absence de signe d'alarme est faible [62].

En dehors de cette situation, une numération formule sanguine peut être prescrite chez tous les patients lors de la première consultation, associée à un bilan inflammatoire si c'est un SII à diarrhée prédominante [55].

Concernant la maladie coéliquae, selon les premières études, sa fréquence diagnostiquée sur des biopsies duodénales, était comprise entre 4,6 et 12 % des patients [63] [64] présentant un SII, quelque soit le trouble du transit existant.

Une méta-analyse réalisée en 2009, concernant 14 études regroupant 4204 patients au total, retrouve une prévalence de la maladie coéliquae 4 fois plus importante chez les patients porteurs de SII que chez les sujets contrôles [65], ceci justifiant le dosage des sérologies coéliquae (ATG, +/- AEM) chez les patients atteints du SII [55]. Cette démarche est valide sur le plan économique dans les pays occidentaux où le taux d'incidence de la maladie coéliquae est supérieur à 1% [66].

Concernant les examens morphologiques, ils sont prescrits lorsqu'il existe des signes d'alarmes, ou des symptômes atypiques ; dans ces cas le patient est adressé au spécialiste pour avis. Notons qu'il est inutile, car coûteux et potentiellement dangereux, de répéter des examens antérieurs normaux. Le risque étant de mettre en évidence une anomalie fréquente, comme une lithiase vésiculaire ou un myome utérin, sans rapport avec les symptômes et conduisant à une intervention chirurgicale non justifiée, situation trop fréquente au cours du SII [67].

Enfin un antécédent familial de cancer rectocolique devra faire réaliser un examen de dépistage selon les recommandations actuelles, indépendamment des symptômes de SII.

3. RELATION ENTRE INGESTION DE GLUTEN ET SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

3.1. METHODOLOGIE

3.1.1 Equations de recherche

La recherche documentaire s'est appuyée sur les bases de données informatiques, les listes de bibliographies, les listes de thèses, et les données de littérature grise.

Les bases de données MEDLINE, Sciencedirect, Cochrane library, Scopus ont été interrogées sans limitation et principalement sur les publications en langue anglaise.

L'objectif est de croiser toutes les études abordant les sujets du gluten et du syndrome de l'intestin irritable en soins primaires ou non.

Les mots clés utilisés sont :

colonic diseases, functional OU functional colonic diseases OU irritable bowel syndrome OU constipation OU ibd OU functional bowel syndrome OU irritable colon OU spastic colon OU borderline enteropathy ont été associés à : *gluten sensitivity OU gluten sensitive OU gluten related disorders OU gluten free diet OU GFD OU gluten challenge OU gluten withdrawal*.

Donnant cette équation utilisable entre autre dans MEDLINE :

("colonic diseases, functional"[MAJR:noexp] OR functional colonic diseases[TIAB] OR "irritable bowel syndrome"[MH] OR "constipation"[TIAB] OR "ibd" [TIAB] OR functional bowel syndrome [TIAB] OR irritable colon [TIAB] OR spastic colon[TIAB] OR (enteropathy[TIAB] AND borderline [TIAB]))AND (glutens [majr:noexp] OR gluten sensitivity[TIAB] OR gluten related disorders [TIAB] OR gluten free diet [TIAB] OR GFD [TIAB] OR gluten challenge [TIAB] OR gluten withdrawal OR gluten sensitive [TIAB]).

En utilisant cette équation, 72 références ont été obtenues dans Medline.

A ces recherches se rajoute une recherche ciblée sur les soins primaires avec les mots clés suivants : *gluten OU gluten sensitivity OU gluten free diet OU GFD OU gluten challenge OU gluten withdrawal* associés aux mots *general practice OU gp OU primary care OU primary health care*.

L'équation simplifiée : gluten[MeSH Terms] AND ("primary health care"[MeSH Terms], ne donne que 7 résultats dans Medline.

L'équation suivante : (glutens [majr:noexp] OR gluten sensitivity [TIAB] OR gluten free diet [TIAB] OR GFD [TIAB] OR gluten challenge[TIAB] OR gluten withdrawal) AND ("primary health care"[MeSH Terms] OR primary care[TIAB] OR general practice[TIAB] OR gp[TIAB]) retrouve 26 résultats indexés dans Medline.

3.1.2 Recherche personnelle “articles croisés”

La sensibilité au gluten étant un concept récemment développé, nous assistons depuis quelques années à la publication de plusieurs articles détaillant les nouveautés concernant cette nouvelle entité. Ces articles et la bibliographie des études citées permettent de compléter la recherche des études croisant SII et gluten.

3.1.3. Sélection

Pour être inclus dans la revue de la littérature, les articles devaient aborder les troubles liés au gluten, sans qu'il ne s'agisse de la maladie cœliaque ni d'une allergie au blé, associés à des troubles digestifs, de préférence un SII.

Concernant l'équation de recherche principale, sur les 72 articles retrouvés dans Medline, 5 ont été retenus. La grande majorité des résultats concernait la maladie cœliaque.

4 études ont été trouvées par le croisement des articles, dont 1 non publiée.

Ces 9 études sont des études d'intervention.

Concernant les 2 autres équations de recherche ciblant les soins primaires aucune étude n'a pu être retenue. A ce jour, toutes les études réalisées en soins primaires concernent la maladie cœliaque.

3.1.4. Critères de jugement Score de Jadad

Dans le but de définir la qualité méthodologique de chaque étude, le score de Jadad [68] a été utilisé. L'analyse critique s'est appuyée sur le guide d'analyse de la littérature de l'ANAES (recommandations HAS 2000). Etant donné le développement récent du concept de sensibilité, les études ont été classées par date de publication.

3.2 MALADIE COELIAQUE SENSIBILITE AU GLUTEN : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Nous avons vu que les recommandations actuelles concernant la prise en charge du SII nous orientent vers une approche diagnostique plutôt que de suivre des arbres décisionnels pour exclure toutes les pathologies organiques possibles par des examens paracliniques exhaustifs.

Les symptômes du SII sont parfois similaires à ceux présentés par les patients cœliaques. Ces 10 dernières années, plusieurs études ont cherché à évaluer si la prévalence de la maladie cœliaque était plus importante chez les individus souffrant de SII que dans la population générale.

En soins primaires, Sanders et al (en 2003) ont testé les sérologies cœliaques (IgA ou IgG AGA, IgA AEM) sur 1200 volontaires recrutés en médecine générale, suivi d'une analyse histologique de l'intestin grêle si l'un des tests était positif ou s'il existait un déficit en IgA. La prévalence de la maladie cœliaque sur 143 individus atteints de SII (critères de Rome II) était de 3,3% [63].

Toujours en 2003, avec une large étude multicentrique (13 145 sujets au total), Fasano a conclu qu'environ 3% des sujets ayant des signes cliniques évocateurs de SII étaient diagnostiqués d'une maladie cœliaque [69].

Enfin, en 2009, Alexander C. Ford [65] a conduit une revue de la littérature comprenant 4204 individus dont 2278 ayant un SII. 14 études furent analysées, 7 utilisaient les critères de Rome II, 6 étaient réalisées en soins primaires. La prévalence des tests sérologiques de la maladie cœliaque était de 4% chez les patients atteints de SII. La prévalence de la maladie cœliaque basée sur des critères histologiques étaient 4 fois supérieurs que chez les sujets contrôlés soit environ 4%.

La maladie cœliaque est donc 3 à 4 fois plus fréquente chez les sujets atteints de SII que dans la population générale.

Concernant la sensibilité au gluten, de par la découverte récente de cette entité pathologique, et le manque de marqueurs sérologiques sensibles et spécifiques, les données épidémiologiques sont encore peu nombreuses. Ceci étant dit, quelques études nous permettent d'ores et déjà d'évaluer la prévalence de ce trouble. En 2010, Carroccio [70] s'est intéressé à l'hypersensibilité alimentaire dans un effectif de 120 patients atteints du SII basé sur les critères de Rome II. Après 4 semaines d'une diète éliminant blé (mais aussi lait de vache, œufs, tomate, chocolat), un test de provocation au blé (puis au lait de vache) en double aveugle fut proposé au 44 sujets dont les symptômes digestifs s'étaient améliorés. Sur ces 44 sujets, le challenge en double aveugle a permis de confirmer une sensibilité au gluten chez 22 sujets, soit 26,4% de l'effectif initial.

Quelques années plus tôt en 2007, Fernandez [71] avait sélectionné 62 patients souffrant de troubles digestifs fonctionnels (32 répondant aux critères de Rome II, 30 souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée) avec, entre autre à l'inclusion, des marqueurs sérologiques de la maladie coéliquaue négatifs (IgA anti-endomysium, IgA anti-transglutaminase). Sur ces 62 sujets, 36 étaient positifs soit à HLA-DQ2 soit HLA-DQ8, et ont bénéficié de biopsies duodénales montrant des lésions Marsh I (11 sujets) et Marsh 2 (1 sujet) sans atrophie villositaire. 11 des 12 patients ont suivi un régime sans gluten strict de 3 mois faisant disparaître chez 10 d'entre eux les troubles digestifs confirmant ainsi la sensibilité au gluten. Ce qui correspond à 16,1% de l'effectif initial.

Une large étude de cohorte rétrospective dans la population de l'Irlande du Nord fut publiée en 2007 [72]. Elle a regroupé un total de 13 338 sujets ayant eu, soit un dosage des anticorps antiendomysium, soit un dosage des anticorps antigliadine ente 1993 et 1996. Malheureusement aucune information n'est disponible concernant les symptômes des patients, le but de l'étude étant d'évaluer la morbi-mortalité des sujets ayant des marqueurs coéliquaues positifs par rapport à la population générale. Sur les 13338 personnes, 1133 (soit 8,5% de l'effectif totale) avaient des anticorps antigliadine positifs. L'auteur conclut que ces 1133 sujets sont sensibles au gluten, ce qui est un raccourci puisque les anticorps antigliadine sont des marqueurs natifs de la réaction immunologique au gluten et positifs chez environ 50% des sujets ayant une sensibilité au gluten. Ceci permet cependant d'apprécier un peu la fréquence de la sensibilité au gluten dans la population générale.

Enfin notons les données épidémiologiques de Sapone [24] qui, entre 2004 et 2010, a observé que sur 5896 patients vus au Center for Celiac Research de l'université de Maryland 347 patients soit 6% remplissaient les critères de la sensibilité au gluten avec des symptômes qui n'étaient pas systématiquement digestifs : 68% de douleurs abdominales, 40% d'eczéma, 35% de céphalées, 33% d'asthénie, 11% de douleurs articulaires.

A chaque patient diagnostiqué d'une maladie coéliqua, il existerait donc 6 sensibles au gluten. Prévalence plus importante chez les patients atteints du SII où, selon ces premières données environ 20% d'entre eux pourraient être concernés par cette sensibilité alimentaire.

Toutes ces données épidémiologiques nécessitent d'être étayées dans les mois ou années à venir.

3.3. EFFICACITE DU REGIME SANS GLUTEN DANS LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE : REVUE DE LA LITTERATURE

Nous avons identifié neuf études abordant directement ou indirectement le thème de la sensibilité au gluten et l'efficacité du régime sans gluten. Elles seront présentées chronologiquement par année de parution.

En voici les résultats :

Etude n°1: Gluten-sensistive diarrhea without evidence of celiac disease, B. T. Cooper, 1980. [73]

Objectif:

Pas d'objectif clairement défini.

Patients :

Sur une période totale de 4 ans, 17 patients (15 femmes, 2 hommes) souffrant de diarrhée chronique, ont été suivis par l'hôpital général de Birmingham. Après plusieurs

investigations, aucun diagnostic définitif n'a pu être retenu.

Aucun d'entre eux n'avait un antécédent personnel ou familial de maladie coéliquaue (MC), ou de dermatite herpatiforme.

Tous les patients sont nés en Angleterre de parents Anglais.

17 personnes ont servi de patients contrôles.

Méthode :

Les 17 patients ont adhéré à un régime sans gluten (RSG) pendant 3 mois. Ils ont tous bénéficié de biopsies jéjunales avant la mise en place du régime, ainsi que d'un bilan sanguin, comprenant entre autre un typage HLA. Tous les patients ont été suivis sur une période allant de 6 mois à 7 ans avant la mise en place du régime. Les symptômes ont été recueillis par un questionnaire binaire (oui ou non) évaluant la diarrhée nocturne, la douleur abdominale, la distension abdominale, le malaise général.

Résultats :

Sur les 17 patients, 9 ont montré une amélioration nette de leurs symptômes après 2 semaines de RSG, avec 1 à 2 selles par jour, et disparition de la diarrhée nocturne, de la douleur abdominale, et des autres symptômes abdominaux, ainsi qu'un sentiment de bien être plus important.

Avant la mise en place du régime, les 9 patients répondeurs avaient entre 4 et 10 selles par jour, 7 d'entre eux présentaient une diarrhée nocturne, tous avaient des douleurs abdominales. Les biopsies jéjunales montraient une hyperlymphocytose intraépithéliale significative comparée aux 8 non répondeurs et 17 sujets contrôlés. Les prélèvements bactériologiques lors des biopsies étaient tous négatifs.

Des biopsies jéjunales ont été prélevées à nouveau (après 4 à 24 mois de diète sans gluten) chez 8 patients répondeurs au régime montrant une baisse significative de l'infiltration cellulaire de la lamina propria et de l'épithélium, retrouvant le seuil des sujets contrôlés.

Les 8 patients répondeurs ont subi un test de provocation avec 30g de gluten en milieu hospitalier. Tous ont souffert, dans les 12 heures après l'ingestion, de douleurs et de distensions abdominales. 5 ont vu leur diarrhée récidiver. Tous ont eu un sentiment de malaise et fatigue excessive après 1 semaine de test. 4 non répondeurs ont pratiqué le test sans effets sur leurs symptômes.

6 patients répondeurs ont participé à une étude menée en double aveugle sur 4 semaines au total. Alors que tous suivaient un RSG, il leur a été demandé d'ajouter à leur alimentation 20 sachets, 3 jours par semaine (à la semaine 2 et 4), contenant soit 1g de gluten, soit un placebo sans gluten, en répertoriant leurs symptômes évalués sur une échelle numérique allant de 0 à 3 (symptômes sévères). La somme de chaque score était réalisée à la fin de chacune des 2 semaines de challenge. Pour tous les patients, les symptômes étaient plus importants pendant la semaine gluten (différence significative avec la semaine contrôle $p < 0,01$ et la semaine sans gluten $p < 0,0025$).

Conclusion de l'étude :

Certains patients souffrent d'une diarrhée secondaire à l'ingestion de gluten mais sans preuve de maladie coéliquaue.

Commentaires :

L'effectif est faible, et le recrutement des patients ne s'est pas fait en soins primaires.

Il nous manque des données sérologiques des patients, puisque les différents dosages d'anticorps n'existaient pas à l'époque (notamment les anticorps anti-transglutaminases).

Le régime sans gluten n'est pas instauré en double aveugle, ce qui est de toute façon en pratique impossible ; de ce fait un effet placebo du régime sur les 9 patients symptomatologiquement répondeurs ne peut être exclu. Ceci dit la normalisation histologique des biopsies jéjunales prélevées 4 à 24 mois après le régime sans gluten est un critère objectif allant dans le sens d'une efficacité de l'exclusion du gluten.

De plus, la réponse clinique importante "dramatic clinical response" au RSG a persisté de façon durable puisque le suivi moyen est de 5 ans. Selon l'auteur, ce long suivi permet de minimiser l'effet placebo du régime.

6 patients ont participé à un test de provocation en double aveugle. L'effectif n'a pas été calculé, il n'y a pas eu de randomisation. Il n'y a pas eu de groupe témoin. La méthodologie de recueil des symptômes est bien détaillée. L'aggravation des symptômes était significativement plus importante dans la semaine gluten.

L'étude est réalisée en 1980, et parlait déjà de l'existence d'une sensibilité au gluten non coéliquaue. Il est étonnant de remarquer l'absence de développement de cette nouvelle entité jusqu'à ces dernières années.

Score de Jadad :

Etude randomisée	0/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et approprié	0/1
Etude en double aveugle	1/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	1/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	2

Etude n°2 : Gluten challenge in borderline gluten sensitive enteropathy, J. Wahab, 2001[74]

Objectif :

Chez certains patients ayant des symptômes de malabsorption, l'analyse histologique duodénale ne retrouve que des anomalies mineures, qui ne sont pas des preuves d'une entéropathie liée au gluten. L'objectif est de démontrer qu'une partie de ces patients peut être identifiée comme sensible au gluten.

Patients :

Entre 1991 et 1998, 38 patients ont participé à l'étude ; tous référés pour suspicion de maladie coéliqua. Les biopsies duodénales effectuées ne retrouvaient que des anomalies mineures telles qu'une hyperlymphocytose intraépithéliale de la muqueuse (Marsh I). Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les étiologies infectieuses, hypogammaglobulinémie, entérite à éosinophile, les causes tumorales ont été exclues.

Les critères d'inclusion :

Patients atteints d'une hyperlymphocytose intraépithéliale de la muqueuse (Marsh I) à la biopsie duodénale, avec soit la présence d'anticorps antigliadine (AGA) ou antiendomysium (AEM), soit des antécédents familiaux de maladie coéliqua.

Notons que 95 % des patients sélectionnés souffraient de douleurs d'inconfort et de distension abdominale, 63% d'entre eux avait une diarrhée de plus de 5 selles liquides par jour.

21% avaient des IgA AGA élevés (37 patients sur 38 testés)

17% avaient des IgA AEM élevés (23 patients sur 38 testés).

Méthode :

Les 38 patients (29 femmes, 9 hommes, âge moyen 40 ans) ont ajouté pendant 2 mois, 30g de gluten à leur régime habituel contenant du gluten. Des biopsies jéjunales ont été pratiquées avant et après l'enrichissement au gluten. Pour être considéré comme sensible au gluten l'auteur a considéré qu'il fallait une progression de la lésion histologique à la seconde biopsie. Ces patients ont ensuite été traités par un RSG d'une durée de 6 à 12 mois suivi de nouvelles biopsies.

Résultats :

Tous les patients ont poursuivi l'enrichissement au gluten pendant 2 mois. 12 patients (38%) ont montré à la biopsie de contrôle une progression des lésions digestives (1 à Marsh IIIB, 6 à Marsh IIIA, 5 à Marsh II). Au total 17 patients (dont les 12 patients ayant une progression des lésions digestives) ont vu leurs symptômes s'aggraver.

Après 6 à 12 mois de RSG, les lésions digestives se sont normalisées (Marsh 0) chez 7 patients, les 5 autres ont vu leurs lésions diminuer (3 patients de Marsh II à Marsh I, 1 patient de Marsh IIIA à Marsh II, 1 patient de Marsh IIIA à Marsh I). Ces 12 patients ont vu leurs symptômes s'améliorer. Le génotypage HLA a été réalisé chez 11 de ces 12 patients, positif chez 7 d'entre eux.

Chez les 26 autres patients (68%) dont les lésions ne se sont pas aggravées après les 2 mois d'enrichissement alimentaire au gluten, 10 ont adhéré à un RSG. Les biopsies en fin de régime montrent une normalisation des lésions (Marsh 0) chez 2 patients, et des lésions identiques chez les 7 autres. 3 patients ont décrit une amélioration de leurs symptômes.

Conclusion de l'étude :

Un test d'enrichissement alimentaire au gluten peut se montrer utile pour identifier les patients sensibles au gluten si les biopsies initiales ne révèlent que des anomalies mineures.

Commentaires :

L'effectif est faible (38 patients), et le recrutement des patients ne s'est pas fait en soins primaires.

Les troubles digestifs ne sont pas définis comme un SII répondant aux critères de Rome II ou III, même si 95% des patients se plaignaient d'inconfort et de douleur abdominale, et 63% avaient plus de 5 selles liquides par jour.

L'étude n'est pas randomisée.

La base du travail s'est réalisée sur l'évolution histologique des lésions duodénales, ce qui est un critère objectif.

Aucune donnée n'est spécifiée concernant le mode de recueil des symptômes (méthode standardisée, échelle visuelle analogique...).

Les 12 patients répondeurs au test d'enrichissement alimentaire au gluten ont suivi un RSG de 6 à 12 mois. Tous ont eu une amélioration significative de leurs symptômes ("significant improvement"). Mais sur quelles données peut-on parler d'amélioration significative?

Chez les 26 autres patients histologiquement non répondeurs au test, et considérés comme groupe « contrôle », 10 ont adhéré à un RSG, 3 ont eu une amélioration de leurs symptômes. On peut regretter l'absence de typage HLA dans ce groupe.

Sur les 12 patients répondeurs au test d'enrichissement au gluten, 7 ont eu une progression de leur lésion de Marsh I à une atrophie villositaire et peuvent être considérés comme atteints de maladie cœliaque. Mais qu'en est-il des 5 autres patients qui ont eu une progression histologique limitée (à Marsh II) ? Chez eux les critères de la maladie cœliaque ne sont pas atteints, pour autant, au regard de l'amélioration anatomopathologique et clinique lors du RSG, il existe bel et bien une sensibilité au gluten.

Notons d'ailleurs, que chez les 12 patients répondeurs histologiquement et symptomatiquement au RSG, 11 ont eu un typage HLA, 4 d'entre eux étaient HLA DQ2 et DQ8 négatif.

Score de Jadad :

Etude randomisée	0/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et approprié	0/1
Etude en double aveugle	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	0/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	0

Étude 3: The symptomatic and histologic response to a gluten free diet in patients with borderline enteropathy, A. Tursi, 2003. [75]

Objectif :

Évaluer les bénéfices d'un régime sans gluten chez les patients ayant des anomalies mineures à la biopsie duodénale.

Patients:

35 patients (11 hommes, 24 femmes) référés en soins secondaires pour la prise en charge de symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, douleur abdominale, flatulence) ou de troubles sans étiologie retrouvée (anémie, alopecie, épilepsie, fragilité capillaire).

La maladie coeliaque étant suspectée, des biopsies duodénales ont été réalisées chez tous les patients, ne montrant que des anomalies mineures (Marsh I pour 11 patients, Marsh II pour 24 patients).

Les autres causes d'atrophie villositaire comme une giardiase, une sprue tropicale, une allergie alimentaire (lait, œuf, poisson, riz, poulet) ont été exclues, ainsi que les causes inflammatoires comme la duodénite peptique.

Méthode :

Tous les patients ont eu les test biologiques suivants : dosage IgA totaux, sérologies IgG et IgA AGA, IgA AEM, IgA ATG; ainsi qu'un test respiratoire au sorbitol (sorbitol H2-breath test).

23 patients ont accepté de suivre un RSG sur une période allant de 8 à 12 mois (13 d'entre eux avaient des troubles digestifs). Les 12 autres patients ont servi de patients contrôles.

Des biopsies duodénales ont été pratiquées à la suite du RSG chez les 23 patients, ainsi que chez 7 des 12 patients ayant refusé le régime.

Résultats :

Avant le régime sans gluten :

- Concernant les tests sérologiques :

IgA AGA positifs chez 0/11(0%) patients Marsh I et 2/24 (8,33%) patients Marsh II.

IgA AEM positifs chez 0/11 (0%) patients Marsh I et 3/21 (12,5%) patients Marsh II.

IgA ATG positifs chez 1/11 patients Marsh I (9,09%) et 5/24 (20,83%) patients Marsh II

- Concernant le test respiratoire au sorbitol :

Positif chez 2/11 (18,18%) patients Marsh I, et 10/24 (41,66%) patients Marsh II.

Après le régime sans gluten (de 8 à 12 mois):

Tous les tests sérologiques ont été négatifs sauf pour un seul patient Marsh II qui a eu une persistance de la positivité des IgA ATG.

Le test respiratoire au sorbitol est négatif pour tous les patients.

Concernant les biopsies duodénales:

Dans le groupe Marsh I : 5 normalisations des lésions (Marsh 0), et 2 persistances des lésions à Marsh I.

Dans le groupe Marsh II : 9 normalisations des lésions (Marsh 0), 4 améliorations à Marsh I, 3 persistances de lésions Marsh II.

Dans le groupe contrôle, les lésions histologiques et les tests sérologiques sont restés inchangés pour 6 patients. Il y eu aggravation des lésions (Marsh I à IIIa) et positivité des IgA ATG pour 1 patient.

Cliniquement :

Tous les patients ont eu une amélioration clinique importante ("dramatic clinical improvement") : 19 patients (19/23 82%) ont noté la disparition de leurs symptômes.

Sur les 11 patients se plaignant de troubles digestifs, 10 ont vu leurs symptômes disparaître et 1 s'améliorer.

Conclusion de l'étude :

La nette amélioration des symptômes sous RSG chez les patients ayant une anomalie mineure à la biopsie renforce l'hypothèse de l'existence d'une sensibilité au gluten chez certains patients (non cœliaques).

Commentaires :

L'effectif est faible.

L'étude n'est pas randomisée. Elle est effectuée en soins secondaires.

L'étude ne s'intéresse pas exclusivement aux potentiels troubles digestifs générés par le gluten. Certains patients sont inclus dans l'étude pour leurs symptômes extra-digestifs (épilepsie, anémie ferriprive ostéopénie).

On ne sait pas si les patients atteints de troubles digestifs (11 patients) remplissent les critères de Rome du SII.

Aucun détail n'est donné concernant le recueil des symptômes (questionnaires, EVA?...).

L'efficacité du régime est évaluée par les biopsies duodénales (critères objectifs), réalisées avant le régime.

La durée du régime (8 à 12 mois) et les résultats des biopsies contrôles permettent de modérer l'impact d'un éventuel effet placebo du régime.

Notons la faible sensibilité des marqueurs sérologiques cœliaques qui sont presque tous négatifs malgré une sensibilité au gluten prouvée par la régression des lésions histologiques et la disparition des symptômes sous RSG.

24 patients ont des anomalies Marsh II à la biopsie avant le régime sans gluten. Ces anomalies restent mineures et, comme le rappelle l'auteur, ne permettent pas un diagnostic de maladie cœliaque. Notons que dans les articles récents traitant de la sensibilité au gluten, les experts estiment que les anomalies de la biopsie ne doivent pas dépasser l'hyperlymphocytose duodénale soit $\leq$ Marsh I.

Cette étude permet de confirmer certains points :

- La faible sensibilité des marqueurs coéliqués dans certains troubles liés au gluten lorsque les lésions histologiques sont modérées. Données déjà développées par d'autres études [76] [77].
- L'intérêt clinique de proposer un RSG chez des patients ne remplissant pas les critères histologiques de maladie coéliquée.

Score de Jadad :

Etude randomisée	0/1
La méthode de randomisation est elle-décrite et approprié	0/1
Etude en double aveugle	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	0/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	0

Etude n°4: Predictors of clinical response to gluten free diet in patients diagnosed with diarrhea predominant irritable bowel syndrome, U. Wahnschaffe, 2007[78]

Objectif :

Evaluer la prévalence des marqueurs sérologiques de la maladie coéliquée dans le syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée (d-SII).

Patients :

Des dossiers de 583 patients du service de gastroentérologie de l'hôpital Franklin à Berlin furent analysés de 1996 à 2004.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- SII avec diarrhée défini selon les critères de Rome II
- diarrhée chronique définie par au moins 3 selles liquides par jour
- pas d'anomalies sanguines (aux tests de routine), microbiologiques ou endoscopiques
- pas d'anomalies histopathologiques excédant hyperlymphocytose intraépithéliale (Marsh I).

Les critères d'exclusion :

- SII avec constipation prédominante
- lien de parenté au premier degré avec un sujet atteint de la maladie cœliaque.

77 patients atteints de maladie cœliaque traités ou non, ont également été inclus dans l'étude ainsi que 57 sujets contrôles atteints de MICI.

Méthode :

Sur les 583 dossiers analysés, 145 patients atteints de d-SII correspondaient aux critères définis et ont participé à l'étude.

Chaque patient a bénéficié des examens complémentaires suivant :

- gastroscopie et coloscopie avec biopsies duodénales distales.
- dosage sanguin d'IgA et IgG AGA et ATG
- HLA génotypage

41 patients atteints de d-SII (26 hommes, 15 femmes, âge médian 46 ans) ont accepté un RSG d'une durée de 6 mois.

La fréquence des selles a été répertoriée pendant 4 semaines avant et après les 6 mois du régime. La sévérité des symptômes a été évaluée par un score de 5 points par symptôme : la douleur abdominale, la distension, le ballonnement, le borborygme, la sensation de plénitude abdominale. Un score total a été obtenu en additionnant les scores de chaque symptôme (en contrôle les mêmes scores ont été remplis par 102 volontaires sains, employés de l'hôpital).

Résultats:

Concernant les 145 sujets atteints de d-SII :

- l'expression de l'HLA DQ2 a été retrouvée chez 39% des sujets
- les IgA AGA et/ou ATG ont été retrouvés chez 7 patients (5%)

- les IgG AGA ont été retrouvés chez 29 patients (20%); les IgG ATG chez 33 patients (23%). Pas de corrélation significative entre ces 2 groupes
- les IgG AGA et/ou ATG ont été plus fréquemment retrouvés et ce de manière significative chez les patients HLA DQ2 positif que les HLA DQ2 négatif
- les scores de symptômes et la fréquence des selles n'étaient pas différents entre les patients HLA DQ2 positif et HLA négatif ou ceux qui avaient des marqueurs coéliquues.

Après 6 mois de régime sans gluten :

Les scores de symptômes intestinaux ont diminué de 14,5 à 10,1 ($p < 0,01$). Chez 20 patients (49%), les symptômes se sont normalisés (2 déviations standard par rapport aux sujets contrôlés).

La fréquence des selles a diminué de 4,1 à 2 selles par jour ($p < 0,01$). 15 des 41 (37%) patients ont vu leur transit normalisé.

Chez 12 patients, l'ensemble des symptômes et la fréquence de selles se sont normalisés.

Sur les 41 patients, 11 avaient une hyperlymphocytose intraépithéliale (Marsh 1). Cette hyperlymphocytose n'est pas corrélée à la présence du génotype HLA-DQ2, ou à l'augmentation des IgG ATG, ou à la réponse au RSG.

Un score de symptômes intestinaux normal après le régime sans gluten a été plus fréquemment atteint chez les patients qui étaient HLA-DQ2 positifs et/ou chez les patients positifs aux anticorps coéliquues IgG.

La sensibilité pour prédire la réponse au régime sans gluten était de 92% avec l'expression HLA-DQ2. La spécificité de 76% en combinant l'expression HLA-DQ2 et les AC coéliquues IgG.

Conclusion de l'étude :

Les anticorps coéliquues IgG et le marqueur HLA-DQ2 peuvent identifier les répondeurs au régime sans gluten chez les patients atteints d'un SII à diarrhée prédominante.

Commentaires :

L'étude veut démontrer l'intérêt du RSG chez un sous groupe d'individus atteints du SII avec diarrhée. Sur les 41 patients mis au régime l'amélioration symptomatique est

significative.

L'étude est réalisée en soins secondaires.

L'étude n'est pas randomisée. Proposer un régime sans gluten contre placebo est effectivement sur le plan pratique irréalisable, par contre les 20 patients répondeurs auraient pu être séparés en 2 groupes et être soumis à un test de provocation au gluten en double aveugle.

L'auteur est conscient que l'efficacité d'un traitement du SII sans avoir recours à une étude en double aveugle est difficilement interprétable. Néanmoins, cela n'explique pas l'association significative de l'efficacité du régime avec la présence des marqueurs HLA DQ2 et les AC coéliquaue IgG.

Score de Jadad :

Etude randomisée	0/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et approprié	0/1
Etude en double aveugle	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	0/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	0

Etude n°5 : Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with fonctionnal characteristics, F. Ferneandez Banarez, 2007. [71]

Objectif :

Déterminer l'origine du trouble fonctionnel digestif chez des patients atteints de SII remplissant les critères de Rome II, en recherchant une sensibilité au gluten, une malabsorption des acides biliaries et une malabsorption des sucres.

Patients :

62 patients (15 hommes, 47 femmes, âge moyen 52 ans) ayant consulté à l'hôpital universitaire de Terrassa (Espagne) ont été recrutés de janvier 2002 à mai 2005.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- SII ou SII à diarrhée prédominante défini selon les critères de Rome II
- examen clinique normal
- examens biologiques normaux incluant une biologie de routine (hématologique, ionogramme), protéine c réactive, TSH et T4
- IgA ATG et AEM négatifs
- coproculture et parasitologie des selles négatives
- colopsie et biopsies multiples normales

Les critères d'exclusion étaient :

- maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- diarrhée post vagotomie ou post cholécystectomie

Méthode :

Les 62 patients (30 patients SII Rome II, 32 SII diarrhée prédominant) ont eu les tests suivants :

- génotypage HLA DQ2 DQ8, et si positif biopsies duodénales
- test à l'acide taurocholique marqué au sélénium 75 ($^{75}\text{SeHCA}$) pour diagnostiquer la malabsorption des acides biliaires
- test respiratoire à l'hydrogène expiré pour évaluer la malabsorption au fructose, lactose et sorbitol.

Selon les résultats, un régime d'exclusion a été proposé aux patients.

Résultats (concernant la sensibilité au gluten) :

36 patients sur 62 (58%) étaient positifs aux marqueurs HLA DQ2 (28 patients) ou HLA-DQ8 (8 patients). Tous ont eu des biopsies duodénales distales. 11 patients avaient des lésions Marsh I, un patient avait des lésions Marsh II.

11 patients ont accepté de suivre un régime sans gluten. Chez 10 d'entre eux, une disparition de la diarrhée a été notée après 3 mois de suivi. Il n'y a pas eu de récurrence des symptômes après 12 mois de suivi. 9 de ces patients ont bénéficié de biopsies duodénales après 6 à 12 mois de diète. 4 patients ont montré une récupération histologique totale (Marsh 0), 2 ont montré une réduction de l'infiltration épithéliale lymphocytaire (>50%). Il n'y a pas eu d'amélioration histologique chez les 3 derniers qui

ont admis des transgressions au régime.

Conclusion de l'étude :

Le diagnostic de troubles fonctionnels digestifs chez les patients atteints de diarrhée chronique devrait être porté avec précaution puisque dans la plupart des cas une cause organique explique la diarrhée.

Commentaires :

L'étude n'est pas randomisée ; elle est réalisée en soins secondaires.

Cette étude ne s'intéresse pas seulement à la sensibilité au gluten, mais également aux autres étiologies (malabsorption des acides biliaires, intolérance aux sucres) à rechercher chez les patients atteints de SII, en évaluant leurs incidences.

Le recrutement des patients est correct, se faisant selon les critères de Rome II.

L'effectif est faible et l'effectif théorique n'a pas été calculé.

Le RSG est impossible à instaurer en double aveugle ; on peut cependant regretter l'absence de test de provocation au gluten en double aveugle chez les patients répondeurs au régime.

L'efficacité clinique du régime est jugée par la disparition de la diarrhée ; nous n'avons aucun renseignement sur le recueil des données et sur les autres symptômes (douleur, ballonnement, fatigue) rencontrés fréquemment dans le SII.

Le suivi jusqu'à un an montre l'efficacité symptomatique du RSG chez 10 des 11 patients ayant un typage HLA positif, et des biopsies duodénales stade Marsh I. La biopsie de contrôle chez 9 de ces patients 6 à 12 mois après la mise en place du régime permet une analyse objective de l'intérêt du régime. 4 patients ont eu des biopsies normales, 2 ont eu une amélioration histologique, 3 n'ont pas eu d'amélioration mais ont admis avoir transgressé le régime.

Seuls les patients HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs ont suivi un RSG. Ce régime aurait pu être proposé aux patients HLA négatifs qui auraient pu servir de groupe contrôle.

Cette étude soulève des interrogations quant à la prise en charge des patients souffrant de SII. Notons que les anticorps cœliaques IgA ATG et AEM étaient tous négatifs (critères d'inclusion). Malgré tout, 16 % des patients ont été diagnostiqués sensibles au gluten, tous HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs. Ce qui pourrait placer le typage HLA au cœur d'une nouvelle stratégie diagnostique.

Score de Jadad :

Etude randomisée	0/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et approprié	0/1
Etude en double aveugle	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	0/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	0

Etude n°6: Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease, J Campanella, 2008 [79]

Objectif :

Évaluer si la réponse clinique des symptômes gastro-intestinaux à une exclusion du gluten peut être un indicateur de maladie cœliaque.

Patients :

De 1998 à 2007, 705 dossiers de patients chez qui une maladie cœliaque était suspectée ont été examinés. 180 patients qui étaient déjà sous un RSG malgré l'absence de diagnostic de maladie cœliaque (basé sur des biopsies ou des marqueurs sérologiques cœliaques positifs) ont été sélectionnés. 112 patients acceptèrent une réintroduction du gluten dans leur alimentation, suivie 2 à 5 mois après de biopsies duodénales et du dosage des anticorps AEM. La prévalence des symptômes (diarrhée, perte de poids, douleurs abdominales, signes digestifs hauts, signes d'alarme) a été répertoriée avant et après la réintroduction du gluten.

Résultats :

Le diagnostic de maladie cœliaque a été retenu chez 51 patients sur 112. 40 patients présentaient une atrophie villositaire avec des anticorps AEM positifs. Les 10 autres avaient des anticorps positifs avec des lésions minimales (stade Marsh non renseigné

dans l'étude). La durée moyenne de réintroduction du gluten avant les examens réalisés était de 2 mois.

Chez 61 patients, le diagnostic de maladie cœliaque a été exclu par des biopsies duodénales normales et des anticorps AEM négatifs.

52 patients se plaignaient de symptômes digestifs.

40 patients sur 52 (77%) ont vu leur diarrhée s'améliorer lors de leur RSG.

Sur 19 patients ayant vu leur diarrhée s'améliorer lors de leur RSG, 8 d'entre eux (50%) ont vu leur diarrhée s'aggraver après la réintroduction du gluten.

26 patients sur 52 ont vu leurs douleurs abdominales s'améliorer lors de leur RSG.

Conclusion de l'étude :

La réponse clinique à l'exclusion ou à la réintroduction du gluten dans l'alimentation n'est pas un critère diagnostique de maladie cœliaque.

Commentaires :

L'étude n'est pas randomisée.

La sélection du patient est en soins secondaires.

Cette étude manque de standardisation : le recueil des symptômes est flou (méthodologie?), les différents symptômes sont classés soit dans la catégorie amélioration soit dans la catégorie exacerbation, sans que l'on ait de définition précise de ces termes par l'auteur. Nous n'avons aucun renseignement sur les symptômes disparus ou inchangés. Concernant les anticorps AEM prélevés, nous ne connaissons pas le type (IgA ou IgG).

L'objet de l'étude est de comparer l'amélioration et l'exacerbation des symptômes sous RSG ou test de provocation entre le groupe maladie cœliaque et le groupe non cœliaque (différence non significative). Elle n'a donc pas été conçue pour prouver l'efficacité du RSG chez certains patients non cœliaques.

Dans les 2 groupes, le recueil des données est très incomplet (mais les raisons ne sont pas spécifiées par l'auteur : perdus de vue? Autre raison?). Par exemple sur les 18 patients non cœliaques ayant une amélioration de leurs douleurs abdominales sous RSG, nous avons les résultats de la réintroduction du gluten pour ce symptôme pour 9 patients seulement.

Dans le groupe non cœliaque, nous n'avons pas de précision concernant les résultats histologiques des biopsies. Elles sont "normales", mais existait-il des anomalies

mineures? Et si oui étaient-elles corrélées au succès du RSG ou à la récurrence des symptômes lors de la réintroduction du gluten ?

Le typage HLA n'a pas été réalisé.

Sur les 61 patients non cœliaques, 52 se plaignaient de troubles digestifs, mais sans savoir combien d'entre eux rentreraient dans la classification du SII selon les critères de Rome II ou III.

L'amélioration des symptômes digestifs dans le groupe non cœliaque sous régime sans gluten est importante, mais rien n'indique si elle est considérée significative.

L'étude permet tout de même de confirmer qu'une partie des patients non cœliaques et souffrant de troubles digestifs, voit leurs symptômes s'améliorer en suivant un RSG, et s'exacerber si le gluten est réintroduit dans l'alimentation. Mais étant donné l'absence de méthode en double aveugle et l'absence de données histologiques précises, l'effet placebo ne peut être écarté ; d'autant plus que les patients avant l'étude suivaient déjà un RSG, donc étaient probablement convaincus de son intérêt.

Score de Jadad :

Etude randomisée	0/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée	0/1
Etude en double aveugle	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	0/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	0

Étude 7: PA2 IBS symptoms after gluten ingestion : celiac disease or gluten sensitivity, A. Famiani, 2010. [80]

(Etude non disponible en intégralité, commentaire de l'abstract).

Objectif:

Reconnaitre la sensibilité au gluten dans un groupe de patients se plaignant de troubles intestinaux chez qui une maladie cœliaque était suspectée.

Patients :

20 patients (18 femmes, 2 hommes âgés de 16 à 35 ans) ont été recrutés parce qu'ils présentaient des troubles digestifs ("IBS like symptoms") surtout après l'ingestion de gluten. Tous avaient des IgA ATG négatifs et étaient positifs pour le génotypage HLA DQ8.

Méthode :

Des biopsies duodénales ont été prélevées chez les 20 patients. Un RSG fut instauré par la suite, suivi d'un test de provocation 3 mois après.

Résultats :

Les biopsies ont montré chez tous les patients des anomalies mineures (Marsh I ou II). Le RSG a permis une résolution complète des symptômes. La réintroduction du gluten 3 mois après a entraîné une récurrence des symptômes.

Conclusion de l'étude :

La sensibilité au gluten peut être considérée comme une condition clinique où une réponse immunitaire anormale au gluten est présente en l'absence d'une entéropathie cœliaque. Chez ces patients symptomatiques (HLA-DQ8 positif et négativité des sérologies), un régime sans gluten peut être proposé suivi d'un test de provocation.

Commentaires :

Vu l'impossibilité d'obtenir l'intégralité de l'article, les remarques ne peuvent être que limitées.

L'étude n'est pas randomisée.

Notons tout de même, un recrutement des patients a priori en soins secondaires, avec

des critères de Rome II ou III ne faisant a priori pas partie des critères d'inclusion.

L'efficacité du régime sans gluten n'est a priori évaluée que sur des critères cliniques (non renseignés). Malheureusement les biopsies n'ont pas été reconduites après la diète sans gluten ou lors du test de provocation.

Score de Jadad :

Etude randomisée	0/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et approprié	0/1
Etude en double aveugle	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	0/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	0

Etude n°8: Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial, J. Biesiekierski, 2011. [81]

Objectif :

Déterminer si l'ingestion de gluten peut induire des symptômes chez les individus non cœliaques et en étudier les mécanismes.

Patients :

Les patients ont été recrutés entre juillet 2007 et décembre 2008 par le biais d'emails et annonces publicitaires dans les journaux de Melbourne, ainsi que par l'intermédiaire d'un cabinet privé de diététique. Sur 109 individus, 39 correspondaient aux critères d'inclusion.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- âge > 16 ans
- SII défini selon les critères de Rome III et amélioré avec un RSG d'au moins 6 semaines
- la maladie coéliquaue exclue soit par l'absence des haplotypes HLA-DQ2 et HLA-DQ8, ou par des biopsies duodénales normales (Marsh 0) réalisées pendant un régime contenant du gluten chez les individus exprimant les haplotypes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

Les critères d'exclusion sont :

- patients atteints de cirrhose, ou de MICI
- une consommation excessive d'alcool
- la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Méthode :

Sur les 39 sujets, 34 ont été randomisés et répartis en aveugle en 2 groupes (5 sujets ont été retirés de l'étude pour « symptômes inadéquates »). Il leur a été demandé de poursuivre leur RSG. Pendant 6 semaines, le groupe « gluten » composé de 19 sujets a ingéré de manière quotidienne 2 tranches de pain et 1 muffin soit 16g de gluten par jour. L'autre groupe, le groupe « placebo » composé de 15 sujets, a ingéré les mêmes produits sans gluten.

A la fin de chaque semaine et pendant 6 semaines, les patients ont rempli un questionnaire de symptômes (composé de questions et d'une EVA évaluant les symptômes). Des examens complémentaires (sang, selles, et urine) ont été effectués sur tous les participants à la semaine 0 et 6 : IgA ATG, IgA et IgG AGA, Protéine C Reactive, Dual Sugar Test, Lactofferine Fecal.

Résultats :

Plus de patients du groupe « gluten » (68% n=13/19) ont répondu non à la question : « durant la semaine passée, vos symptômes étaient-ils contrôlés de manière adéquate ? », contre 40% dans le groupe placebo (n=6/15), et ce plus de la moitié de la durée l'étude. Différence significative $p=0,001$.

A la fin de la première semaine de l'étude, l'intensité des symptômes évaluée par l'EVA, était plus importante, et ce de manière significative, dans le groupe « gluten » pour les symptômes généraux ($p=0,047$), les douleurs abdominales ($p=0,016$), le ballonnement ($p=0,031$), la satisfaction de consistance des selles ($p=0,03$) et la fatigue ($p=0,001$). Il

n'y a pas eu de différence significative pour les vents ($p=0,053$) et les nausées ($p=0,120$).

Sur l'ensemble de l'étude (6 semaines), les douleurs abdominales ($p=0,02$), la satisfaction de la consistance des selles ($p=0,03$) et la fatigue ($p=0,001$) étaient plus importantes dans le groupe gluten de manière significative (différence non significative sur les autres symptômes).

Sur l'ensemble des examens complémentaires réalisés, il n'y a eu aucune différence entre les deux groupes et aucun changement significatif entre le début (semaine 0) et la fin de l'étude (semaine 6).

Conclusion de l'étude :

La sensibilité au gluten non cœliaque existe probablement, mais aucun mécanisme physiopathologique n'a pu être élucidé.

Commentaires :

Ce travail montre que l'ingestion de gluten peut en effet être la cause de symptômes digestifs chez les patients atteints de SII chez qui la maladie cœliaque a été exclue. Il est en faveur de l'existence d'une sensibilité au gluten non cœliaque (non cœliaque gluten sensitivity).

Cette étude est réalisée en double aveugle.

Le mode de recrutement des patients s'est fait en soins primaires.

L'échantillonnage est faible (34 patients), alors que le nombre de patients nécessaire a été évalué à 60 (30 patients pour chaque groupe) pour rendre l'étude statistiquement plus puissante. Nous avons peu d'informations sur les caractéristiques des patients de chaque groupe. Mais les groupes sont comparables.

La répartition des patients a été faite par randomisation, centralisée par un intervenant indépendant.

Testés sur 10 individus sains, les muffins et le pain contenant du gluten n'ont pas pu être différenciés par la texture ou le goût. Le gluten a été rajouté dans les produits sans gluten avant la cuisson. Une analyse des produits finaux a confirmé la présence intacte du gluten.

Dans les conflits d'intérêt, une des auteurs S. Shepherd, a publié plusieurs livres de recettes de cuisine sur la maladie cœliaque, la malabsorption du fructose et les fructanes.

Les « plus » de l'étude :

- contrôlée par placebo
- randomisée
- double aveugle approprié.

Les « moins » de l'étude :

- nombre de patients à inclure calculé mais non atteint
- taille de l'échantillon faible.

Score de Jadad :

Étude randomisée	1/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et approprié	1/1
Étude en double aveugle	1/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	1/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	4/5

Etude n°9: Non celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity, A. Carroccio, 2012. [82]

Objectif :

Démontrer l'existence de la sensibilité au blé et en définir les marqueurs cliniques, sérologiques et histologiques.

Patients :

De janvier 2001 à juin 2011, au service de médecine interne de l'hôpital de Palerme et de Sciacca, les dossiers des patients présentant des symptômes évocateurs de SII, et diagnostiqués sensibles au blé par un test de provocation au blé en double aveugle contre placebo, ont été analysés.

Les critères d'inclusion étaient ceux de la sensibilité au gluten proposés par les experts (Troncone [83], Sapone [24]) :

- SII, défini selon les critères de Rome II
- IgA AEM et ATG négatifs
- biopsies duodénales normales (absence d'atrophie villositaire)
- tests immunoallergiques au blé négatif (prick test et RAST)
- résolution des symptômes sous un RSG et réapparition des symptômes lors d'un challenge en double aveugle.

Autres critères d'inclusion pour l'étude :

- âge > 18 ans
- un suivi > 8 mois suivant le diagnostic initial
- au moins 2 consultations durant le suivi.

Les critères d'exclusion étaient :

- déficit en IgA
- auto exclusion du blé dans la nourriture
- absence d'une méthode de challenge en double aveugle lors du diagnostic.

Méthodes :

Durant la période de l'étude, 920 patients furent éligibles.

Tous ont suivi un protocole d'exclusion puis une réintroduction du blé par une méthode en double aveugle contrôlée placebo. Les patients ayant réduit eux même l'ingestion de blé ont été invités à consommer un minimum de 30g de blé par jour pendant 2 à 4 semaines avant la diète. Puis après 4 semaines de RSG, une réintroduction du blé par des capsules contenant soit du blé ou un placebo fut instaurée pendant 2 semaines puis après 1 semaine de pause, chaque groupe a reçu l'autre capsule pour une seconde période de 2 semaines (crossover design).

Durant toutes les phases de l'étude, les patients ont évalué leurs symptômes (symptômes généraux, ballonnement, douleur abdominale et consistance des selles) chaque jour, par une échelle visuelle analogique de 100mm (0 représentant aucun symptôme).

Le test de provocation a été considéré positif si les symptômes initialement présents ont disparu lors de l'exclusion du blé pour réapparaître lors du challenge.

Notons que durant cette étude, un protocole d'exclusion du lait, œufs, tomate et chocolat fut réalisé avec la même méthode d'exclusion puis réintroduction en double aveugle contrôlée placebo.

Tous les patients ont eu comme examens complémentaires :

- IgA ATG et AEM
- IgA et IgG AGA
- typage HLA-DQ
- biopsies duodénales
- tests allergologiques : RAST, prick test aux allergies alimentaires.

Résultats :

Sur les 920 patients qui ont participé aux périodes d'élimination et de challenge, 276 (30%) ont souffert de sensibilité au blé mais également au lait de vache. 70 patients ont souffert de sensibilité au blé uniquement, en réagissant au challenge en 3 jours en moyenne. 10 d'entre eux n'ont pas pu finir le test à cause de la sévérité des symptômes.

Aucun patient n'a réagi au placebo.

Pour les 276 patients, le score EVA pour chaque symptôme était plus haut de manière significative lors de la première semaine "blé" par rapport à la semaine "placebo" ($p < 0,0001$), les valeurs augmentant progressivement à la fin de la seconde semaine ($p < 0,0001$).

La fréquence des Ig AGA est plus importante chez les sujets atteints de sensibilité au blé (IgA 110/276 40%; IgG 155/276 55%) que dans le groupe contrôle SII (IgA 5/50 10%; IgG 7/50 14%). Elle est de 75% dans le groupe contrôle atteint de maladie cœliaque.

La fréquence des haplotypes DQ2 DQ8 chez les sensibles au blé était de 53% (146/276), elle était de 28% dans le groupe contrôle SII (14/50) ($p < 0,0001$), 100% chez les patients cœliaques.

90 % (248/276) des patients sensibles au blé ont une hyperlymphocytose ($CD3+ > 20/100$ EC) à la biopsie duodénale. Sur 9 patients contrôles atteints du SII, aucun n'avait d'hyperlymphocytose.

Conclusion de l'étude :

Il existe effectivement une condition clinique appelée sensibilité au blé non cœliaque. Il existerait deux populations distinctes : une avec des caractéristiques similaires à la maladie cœliaque et l'autre se rapprochant plutôt de l'allergie alimentaire.

Commentaires :

Cette étude utilise le "gold standard" du diagnostic de la sensibilité au gluten suivant les critères diagnostiques nouvellement proposés par les experts [83] [84].

C'est une étude en soins secondaires.

L'étude est réalisée en double aveugle contrôlée placebo avec un "cross over design" permettant aux 2 groupes de réaliser le test de provocation.

L'effectif initial est conséquent (920 patients), néanmoins l'effectif théorique n'est pas renseigné.

Le recrutement des patients atteint de SII est réalisé selon les critères de Rome II.

L'étude est rétrospective, et les données n'ont pas été recueillies selon un protocole prédéfini.

L'auteur remarque que le fait de sélectionner de manière rétrospective uniquement les patients ayant déjà eu un test de provocation en double aveugle a pu représenter un biais de sélection.

Le test de provocation est réalisé avec du blé et non du gluten. Il a été demandé aux patients de réaliser un régime sans blé. Ont-ils exclu les autres céréales pouvant contenir du gluten : seigle, avoine, orge ?

Cette étude développe un aspect de la sensibilité au gluten qui n'avait pas été développé pour l'instant en distinguant deux sous groupes de sensibles au gluten : ceux sensibles uniquement au gluten et ceux présentant des intolérances alimentaires multiples.

Elle confirme la présence plus fréquente des Ig AGA chez les sensibles au gluten par rapport à la population générale.

Score de Jadad :

Étude randomisée	0/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée	0/1
Étude en double aveugle	1/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée	1/1
Les exclus et perdus de vue sont-ils décrits	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée	0/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle mais la méthode employée inappropriée	0/-1
TOTAL	2

Tableau récapitulatif des 9 études :

Dans un exercice complexe, nous avons tenté de résumer l'ensemble des études à l'intérieur d'un tableau récapitulatif que vous trouverez ci-dessous.

Rappel des abréviations utilisées :

- BD : Biopsies Duodénales
- ATG : Anticorps Trans Glutaminase
- AEM : Anticorps Anti Endomysium
- AGA : Anticorps Anti Gliadine
- PCB : Placebo

Légendes :

- ↓ : diminution
- ↑ : augmentation
- Ø : absence
- ⚡ : arrêt

	Sujets	Méthode Intervention	Résultats	JADAD
Cooper (1980)	6 patients RSG (46 mois) Pas de MC <i>Soins secondaires</i>	Double aveugle Etude croisée Gluten ou PCB 4 semaines	Gluten vs placebo: ↑↑symptômes (p<0,01) Gluten vs RSG: ↑↑symptômes (p<0,0025)	2/5
Wahab (2001)	12 patients BD ≤ Marsh I AGA +ou AEM+ DQ2/DQ8 (n=7) Aggravés par gluten (Symptomes+Biopsies) <i>Soins secondaires</i>	RSG 6 à 12 mois Ø randomisation Recueil Symptômes BD	↓ symptômes 12/12 Marsh 0 7/12, ↓ Marsh 5/12	0/5
Tursi (2003)	11 patients troubles digestifs BD: Marsh I/II IgA ATG + 5/11	RSG 8 à 12 mois Ø randomisation Recueil Symptômes BD	↓ symptôme(10/11) Normalisation Marsh 0 4/11 ↓ Marsh 5/11	0/5
Wahnschaffe (2007)	41 patients SII (Rome II) BD ≤ Marsh I Marsh I chez 11/41 <i>Soins secondaires</i>	RSG 6 mois Ø randomisation Recueil Symptômes HLA	↓ symptômes (p<0,01) ↑ symptôme 20/41 ↓ selles (p<0,01) HLA + 26/41	0/5
Fernandez (2007)	11 patients SII (Rome II) DQ2/DQ8 + IgA ATG AME - Marsh I/II <i>Soins secondaires</i>	RSG 3 mois Ø randomisation Recueil Symptômes BD	↑ diarrhée 10/11 Normalisation Marsh 0 4/9 ↓ IEL 2/9	0/5
Campanella (2008)	112 patients RSG malgré l'absence de diagnostic de MC (BD - sérologies -) <i>Soins secondaires</i>	Réintroduction gluten 2 à 5 mois Ø randomisation Symptômes BD	MC 51/112 RSG 52/61 NC : ↓ diarrhée 40/52 ↓ DA 26/52 Réintro Gluten : ↑diarrhée 8/19	0/5
Famiani (2010) Abstract	20 patients Troubles évocateurs SII ATG - HLA-DQ8 + <i>Soins secondaires</i>	RSG 3 mois Réintro gluten Ø randomisation BD avant RSG	Marsh I ou II 20/20 RSG: ↑ symptôme 20/20 Réintro gluten : ↑symptômes 20/20	0/5
Biesiekierski (2011)	34 patients SII (Rome III) RSG 6 semaines HLA - BD normales si HLA+ <i>Soins primaires</i>	Double aveugle, Randomisé Gluten ou PCB 6 semaines Recueil Symptômes	Gluten vs placebo: ↑ douleurs abdominales (p=0,02), ↑selles molles (p=0,03), ↑fatigue (p=0,001) ATG, AEM, AGA PCR, Dual sugar Test, Lactoferrine Fécale Négatifs	4/5
Carroccio (2012)	920 patients SII (Rome II) RSG 4sem ATG, AEM - BD ≤ Marsh I Prick test, RASTs - <i>Soins secondaires</i>	Double aveugle Etude croisée Blé ou PCB 6 sem (test provocation) Recueil Symptômes IgA et IgG AGA HLA	Test + chez 276/920 (30%) Blé vs placebo : ↑Score EVA symptôme (p<0,0001) Ø réaction au pcb Marsh I chez 248/276 IgG AGA + chez 55% des patients HLA DQ2/8 + chez 146/276 (52%)	2/5

4. OBSERVATIONS CLINIQUES

Les 2 observations cliniques suivantes ont été réalisées en cabinet de médecine générale. Les 2 patientes souffraient de troubles digestifs chroniques.

Après avoir exclu une maladie coéliqua par la méthode actuellement utilisée en cabinet de ville, un régime sans gluten a été proposé. Une échelle de qualité de vie adaptée au SII dénommée IBS QOL [85] a été remplie avant, et 1 mois après la mise en place du RSG.

L'IBS QOL est un questionnaire de qualité de vie adapté au syndrome de l'intestin irritable. Il est constitué de 34 items évaluant les troubles de l'humeur, l'impact des troubles digestifs sur les activités, l'image corporelle, les évictions alimentaires, les réactions sociales, la sexualité.

Chaque item est coté de 1 (pas du tout) à 5 points (énormément). Le score minimal est donc 34 (34x1). Le score maximal est de 170 (34x5). La diminution minimale significative du score est de 10 points [86].

4.1. CAS DE MADAME C, 23 ANS

4.1.1. Observation

Antécédents personnels :

- céphalalgie intermittente non déterminée
- état dépressif (2 tentatives de suicide lors du divorce de ses parents)
- entorse bénigne cheville gauche
- rectorragie sur hémorroïdes (coloscopie normale)
- chirurgie des dents de sagesse
- allergie : acariens (désensibilisation en 2007)

Antécédents familiaux :

Mère : dysthyroïdie

Mode de vie :

- Tabac : non
- Consommation alcool : occasionnelle
- Autre toxique : non

Histoire des troubles digestifs :

Elle débute à l'âge de 15 ans par des douleurs abdominales chroniques associées à des ballonnements, et des troubles du transit alternant diarrhée et constipation. Une consultation spécialisée auprès du gastro-entérologue conclut à un syndrome de l'intestin irritable.

Examen biologique :

- IgA ATG négatif
- pas de déficit en IgA

Evaluation de la qualité de vie par le score IBS QOL :

La somme des items est de 98

Après 1 mois de régime sans gluten :

Après 1 mois de RSG la somme des items est de 64. Soit une baisse significative de 34 points (>10).

L'amélioration est conservée après plusieurs mois de suivi.

4.1.2. Commentaires

Notons l'absence d'exploration endoscopique et d'examen anatomopathologique de la muqueuse duodénale, ne permettant pas d'exclure formellement une maladie cœliaque. De plus, le résultat de l'analyse HLA montre la présence d'un marqueur HLA-DQ2.

Il persiste donc un doute concernant l'existence d'une authentique maladie cœliaque, mais sans symptômes typiques et avec une négativité des IgA ATG.

Néanmoins l'initiative du médecin généraliste après classement en troubles fonctionnels par le gastro-entérologue, a permis de dépister une intolérance au gluten confirmée par le succès du régime.

4.2. CAS DE MADAME G, 21 ans

4.2.1. Observation

Antécédents personnels :

- scarlatine (1995)
- eczéma
- Allergie : non.

Antécédents familiaux :

Mère : dysthyroïdie et Cancer du sein (2009)

Mode de vie :

- tabac : non
- consommation alcool : non
- autre toxique : non.

Histoire des troubles digestifs :

Elle débute à l'âge de 19 ans par des douleurs abdominales chroniques, des ballonnements avec flatulence, une pesanteur digestive post prandiale, sans trouble du transit.

Notons l'existence d'une rhinorrhée chronique et la présence d'éternuements en salve apparus 2 ans avant les troubles digestifs avec un bilan allergologique non concluant.

Examen biologique :

Anticorps IgA ATG : négatif.

Evaluation de la qualité de vie par le score IBS QOL :

La somme des items est de 60.

Après 1 mois de régime sans gluten :

Après 1 mois de RSG la somme des items est de 19. Soit une baisse significative de 17 points (>10).

Notons une disparition complète des symptômes extra-digestifs (rhinorrhée,

éternuements).

L'amélioration est conservée après plusieurs mois de suivi.

4.2.2. Commentaires

L'absence de recherche de maladie cœliaque par biopsies duodénales ne permet pas d'exclure formellement ce diagnostic en dépit de la négativité des anticorps spécifiques. Il serait probablement utile secondairement de faire une recherche HLA.

4. 3. CONCLUSION

Ces 2 observations de médecine générale soulignent l'utilité potentielle de rechercher des marqueurs HLA lorsque le RSG a permis la résolution des symptômes. Ces marqueurs, lorsqu'ils sont négatifs, permettent d'exclure raisonnablement le diagnostic de maladie cœliaque et de confirmer la sensibilité au gluten. Mais en cas de positivité de ces marqueurs, pourrait se discuter une gastroscopie avec biopsies duodénales, afin de rechercher une maladie cœliaque à IgA ATG négatif (<5 % des MC). Cette exploration serait mieux réalisée après réintroduction du gluten.

La stratégie est à affiner (délais des examens, durée de la réintroduction du gluten...) avec le gastro-entérologue. Un algorithme est proposé page 78.

5. RECOMMANDATIONS PRATIQUES POUR LE MEDECIN GENERALISTE

5. 1. RECHERCHE D'UNE INTOLERANCE AU GLUTEN EN CAS DE TROUBLES DIGESTIFS PRESUMES FONCTIONNELS

5. 1. 1. Maladie cœliaque

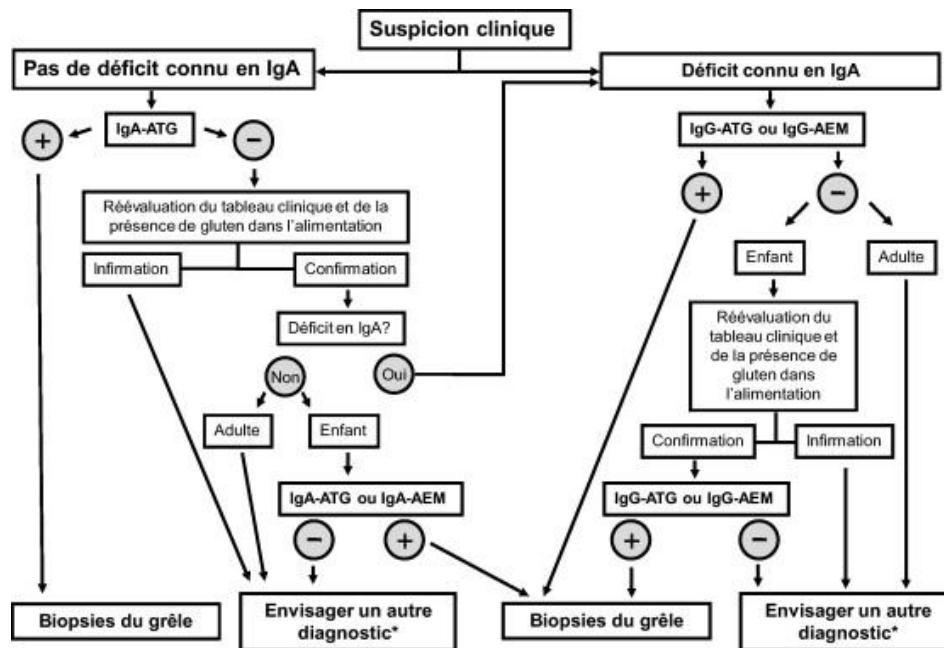
C'est la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et anatomopathologique (biopsie de l'ingestion grêle) qui permet de poser le diagnostic de la MC [87].

Les dernières recommandations françaises concernant la MC ont été publiées par la haute autorité de santé en janvier 2007. Les preuves scientifiques ont débouché sur une évolution de l'utilisation des tests biologiques dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque.

Ces tests doivent être réalisés alors que l'alimentation habituelle des patients n'exclut pas le gluten [87].

La recherche d'IgA ATG et IgA EMA (ASA, Amélioration du Service Attendu, importante) a été préconisée aux dépens des anticorps antiréticuline et antigliadine. La recherche d'IgG-AEM et IgG-ATG ainsi que le dosage pondéral des IgA ne doivent pas être réalisés en première intention. Ils sont à réserver aux patients dont les sérologies d'isotypes IgA sont négatifs alors même qu'il persiste une forte suspicion clinique [88]. Lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée.

Dans une mise à jour de juin 2008, la HAS a synthétisé les conclusions du rapport de 2007 sous forme d'un arbre diagnostique (voir figure ci après).



* Dans certaines circonstances, chez l'adulte et si la suspicion clinique est forte, on peut cependant demander des biopsies du grêle.

P. Roujon, Pathologie Biologie La recherche d'anticorps lors du diagnostic d'une maladie coéliqua (mise à jour de la HAS juin 2008).

L'American Gastroenterological Association a réactualisé en 2006 ses recommandations sur la prise en charge diagnostique de la MC. Les IgA-ATG sont recommandées en première intention dans le dépistage [50].

5. 1. 2. Allergie au blé

La démarche diagnostique repose sur une hiérarchisation des investigations comme dans toute allergie alimentaire. L'interrogatoire précise les antécédents atopiques du patient, les circonstances cliniques en s'attardant sur les symptômes cliniques, les aliments suspects et enfin les thérapeutiques mises en oeuvre.

Suspectée par des prick-tests avec les aliments natifs et/ou mise en évidence d'IgE spécifiques circulantes, la responsabilité d'un aliment devra être confirmée par la réalisation de tests de provocation en milieu hospitalier sous surveillance médicale stricte et après accord éclairé du patient et en respectant les contre indications [89].

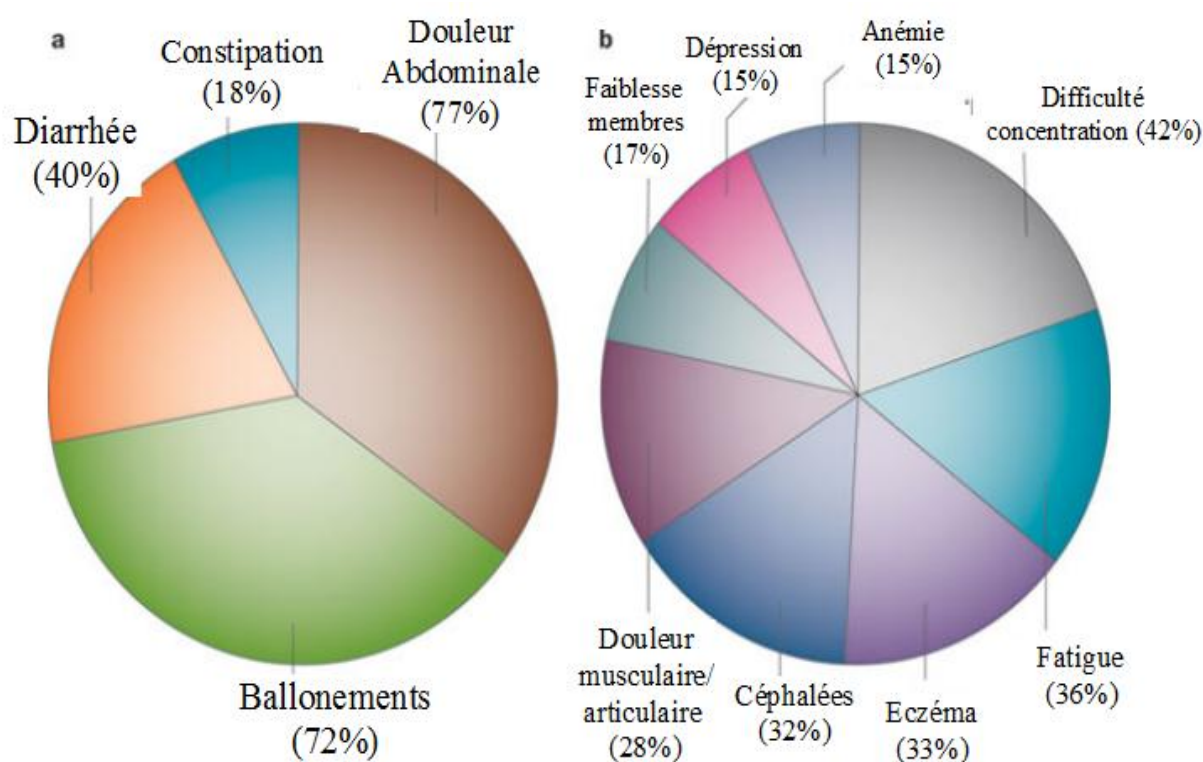
5. 1. 3. Sensibilité gluten

La sensibilité au gluten étant un concept récent, il n'existe pas encore de recommandation française sur ce sujet. Certaines recommandations internationales ont vu le jour en 2012.

La SG faisant partie des troubles liés au gluten, la démarche diagnostique n'est pas indépendante de la maladie cœliaque et de l'allergie au blé. Ces deux autres entités devront d'abord être éliminées avant de considérer une SG.

Tout comme la maladie cœliaque, le diagnostic est porté par un faisceau d'arguments cliniques +/- biologiques et éventuellement histologiques.

D'un point de vue clinique, certains patients peuvent présenter un tableau très similaire à celui du SII puisque les douleurs, les ballonnements et la diarrhée font partie des principales plaintes digestives des patients. Notons également que les plaintes sont rarement isolées à la sphère digestive. Fatigue chronique, troubles de l'attention, céphalée chronique peuvent, entre autres, faire partie des symptômes extra-digestifs (voir figure ci-dessous).



Symptômes répertoriés chez 78 patients sensibles au gluten

a) symptômes digestifs b) symptômes extra-digestifs

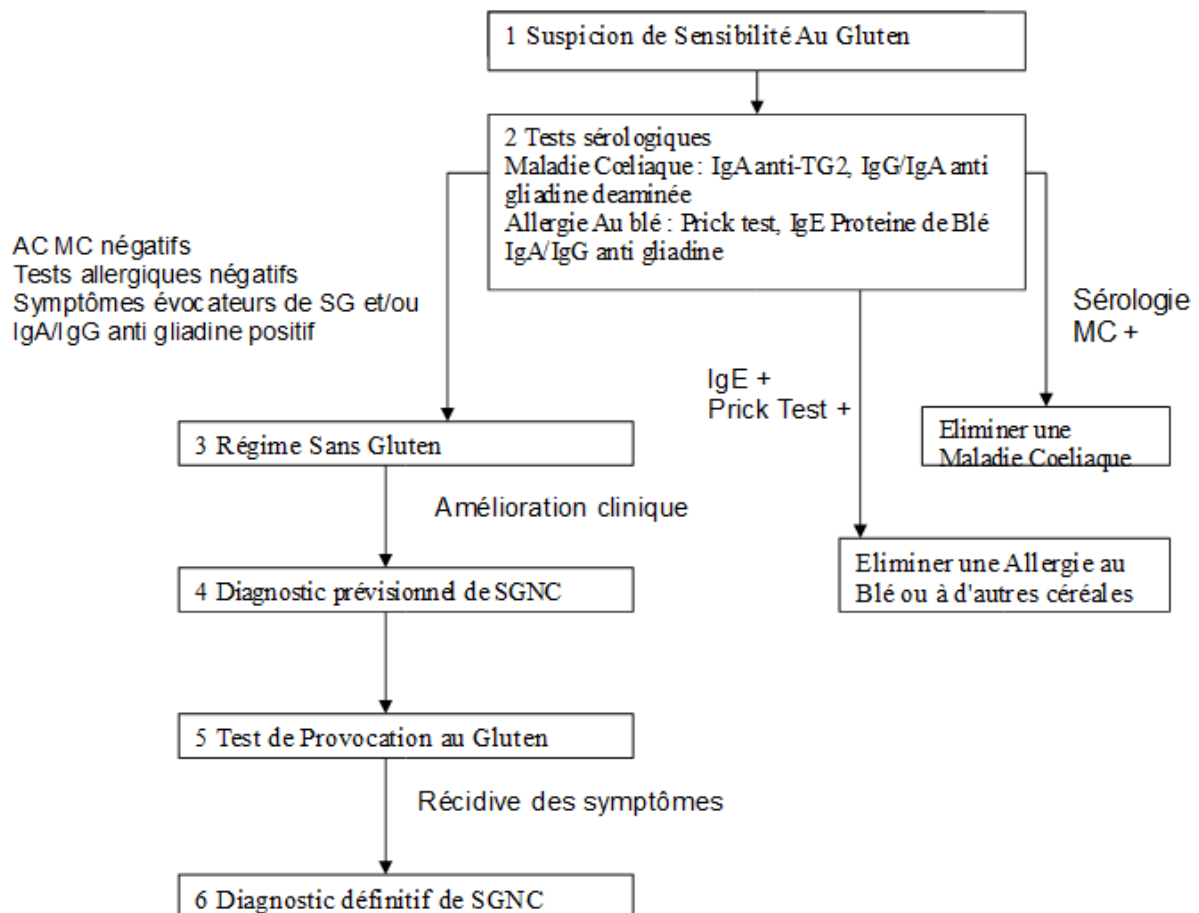
Volta, U. & De Giorgio, R. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2012 doi:10.1038/nrgastro.2012.15

D'un point de vue biologique, il n'existe à ce jour aucun marqueur sérologique fiable de la SG. Les IgG antigliadine positives dans 50 % des cas, peuvent faire partie de la stratégie diagnostique. Les marqueurs cœliaques (EMA, ATG) sont négatifs.

L'évaluation d'éventuelles lésions histologiques duodénales ne fait pas partie de la stratégie diagnostique de la SG. Rappelons que lorsque cet examen est réalisé, il retrouve parfois des anomalies mineures ne dépassant pas le stade Marsh I.

Enfin, lorsque la maladie cœliaque et l'allergie au blé sont éliminées, la réponse clinique au régime sans gluten et la récurrence des symptômes sous test de provocation permet de conclure à une SG.

Une stratégie diagnostique est proposée dans la littérature par les experts de cette pathologie dans la figure ci-dessous [90] :



Algorithme proposé pour la suspicion de Sensibilité au Gluten
(Lundin Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012 Oct)

5.2. INDICATIONS DU REGIME SANS GLUTEN

En pratique, l'application rigoureuse du RSG est très difficile dans la mesure où le gluten est présent dans de nombreux aliments ou produits alimentaires du commerce et sous des formes très diverses qui le rend parfois « invisible » à l'œil non attentif.

L'acronyme **SABO** est un moyen mnémotechnique pour retenir aisément quelles sont les céréales qui doivent être supprimées de manière définitive de l'alimentation soit : **S**eigle, **A**voine, **B**lé, **O**rge [91].

Notons que théoriquement l'avoine peut être consommée mais elle est souvent contaminée par le blé, et peut dans de rares cas (5%) être immunogène pour les patients cœliaques [92].

Chaque jour, le régime sans gluten oblige la personne intolérante au gluten à une solide organisation. Le gluten est aussi largement utilisé dans l'industrie alimentaire pour d'autres propriétés que le pétrissage de la pâte : liant dans le pâté de foie ou le creton, exhausteur de goût dans les charcuteries, etc.

Certains ingrédients et/ou dénominations peuvent masquer la présence de gluten : amidon modifié non précisé, protéines végétales, malt, extrait de malt, arômes, assaisonnements, essence, certains agents anti-agglomérants utilisés pour le conditionnement des figues et pâtes de fruits, certains épaississants utilisés dans les produits allégés, son de blé, germes de blé et bien sûr gluten.

Un régime sans gluten est pauvre en fibres. On doit conseiller aux patients un apport supplémentaire en fibres, constitué de grains de riz, de maïs, de pommes de terre et de légumes.

Il faut corriger d'éventuelles déficiences en fer, en acide folique, en calcium et (très rarement) en vitamine B12.

Il est donc préférable au départ de s'équiper d'une liste précise de aliments consommables et de ceux à éviter (voir ci-après), et cela peut faire partie des conseils prodigués en soins primaires par les médecins généralistes.

Notons enfin l'importance du suivi diététique, l'adhésion à une association de patient étant fortement conseillée.

Aliments sans gluten [91]

Le riz	Blanc, brun, complet, rouge, sauvage, flocons de riz, galettes, farines de riz...
Le maïs	Amidon de maïs, grains et épis, semoules pour polenta et pour imiter le couscous, farine de maïs
Le sarrasin (contamination possible)	Farine, biscuits, grillé (Kasha)
Le millet (contamination possible)	En semoule, en flocons, et le sorgho qui est une variété de millet
Le sésame	En graines pour pâtisseries, biscuits, pain
Le soja	Flocons, farines, vermicelle, « lait » de soja, tofu
La fécule	De maïs, pommes de terre, riz, tapioca (manioc)
L'arrow-root (contamination possible)	Pour épaissir potages, sauces, crèmes, (les biscuits à l'arrow-root sont interdits)

Aliments à éviter [91]

Amidon de source inconnue, de blé, modifié de source inconnue

Avoine, Farine d'avoine, Sirop d'avoine, Son d'avoine

Bières sauf la Messagère (sarrasin)

Blé, Fécule de blé, Farine de blé, Son de blé

Chapelure (des céréales interdites)

Couscous

Durum (blé dur)

Épeautre

Farine de sarrasin (risque contamination)

Farine Graham

Froment

Kamut (espèce de blé)

Levure

Malt, Farine de malt, Arôme de malt, Poudre de malt, Sirop de malt, Vinaigre de malt, Extrait de malt

Orge, Farine d'orge

Protéines végétales hydrolysées

Seigle, Farine de seigle

Semoule

Triticale

Dans la maladie coéliquaue, le traitement repose sur un RSG à vie. Une bonne observance du traitement réduit significativement le risque de complications malignes, notamment de lymphome de l'intestin grêle, et améliore la plupart des manifestations extradigestives.

La disparition des anticorps est corrélée à l'observance du RSG. Il est proposé de réaliser une recherche des autoanticorps positifs au moment du diagnostic après six à

douze mois de RSG pour encourager le patient dans sa démarche de régime [93].

Le RSG est également indiqué comme seul traitement de la dermatite herpétiforme, de l'ataxie au gluten et le blé est exclu totalement de l'alimentation en cas d'allergie documentée.

Il n'existe pas encore de recommandation thérapeutique des patients sensibles au gluten ; néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, le RSG fait partie de la stratégie diagnostique lors d'une suspicion de SG. L'exclusion du gluten, améliorant au quotidien les symptômes digestifs ou extradiigestifs des patients, est donc de manière logique poursuivie lorsqu'une SG est découverte.

5.3. QUE RETENIR EN MEDECINE GENERALE

Les troubles liés au gluten ont récemment fait l'objet d'une nouvelle nomenclature [24]. Depuis quelques années est né un nouveau concept, celui de la sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC). Il est désormais établi que certains patients souffrant d'un SII, ont en réalité une sensibilité au gluten non cœliaque. Rappelons que selon des premières données, la SGNC pourrait représenter 10 à 20% des SII. Ces patients consultent de manière régulière en médecine générale pour des troubles digestifs chroniques. Notre recherche documentaire s'est centrée sur la relation entre SII et consommation de gluten, mais nous avons vu précédemment que d'autres troubles fréquemment rencontrés en soins primaires peuvent être imputables à la consommation de gluten.

Le médecin généraliste est donc le premier intervenant du corps médical face aux troubles liés au gluten. Il doit avoir les outils pour suspecter, et confirmer une SGNC. Rappelons d'ailleurs que la prévalence de l'intolérance au gluten (MC 1%, Allergie au blé 2.2%, SGNC estimée à 6%) est bien supérieure à celle des affections habituellement recherchées (MICI 0,11%, cancer colo-rectal...) dans un contexte évocateur de SII.

Dans le SII de nombreux rapports suggèrent l'aggravation des symptômes induite par certains aliments [94] [95] [96] [97] que les patients reconnaissent et savent éviter, mais compte tenue de l'omniprésence des farines de blé dans notre alimentation occidentale, il est impossible pour le patient d'incriminer le gluten comme responsable des

symptômes sans réaliser un strict régime sans gluten.

Notons qu'une diète d'éviction comme celle du gluten est difficile et pose des difficultés socio-économiques en raison du prix des produits sans gluten et aussi de par la place conviviale qu'occupent les repas dans notre société.

Rappelons qu'il n'existe pour l'instant aucun marqueur spécifique de la SGNC.

Lorsqu'un patient souffre d'un SII, la SGNC devrait systématiquement être envisagée. Lorsqu'elle est suspectée, l'attitude diagnostique débute par l'élimination des deux autres grandes entités des troubles liés au gluten (MC et allergie au blé) pour se terminer par un RSG d'un mois. Notons que la durée d'un mois reste arbitraire mais est suffisante pour attendre une résolution quasi complète des symptômes lorsqu'un patient est sensible au gluten.

Nous ne savons pas si la SGNC est une condition transitoire ou permanente.

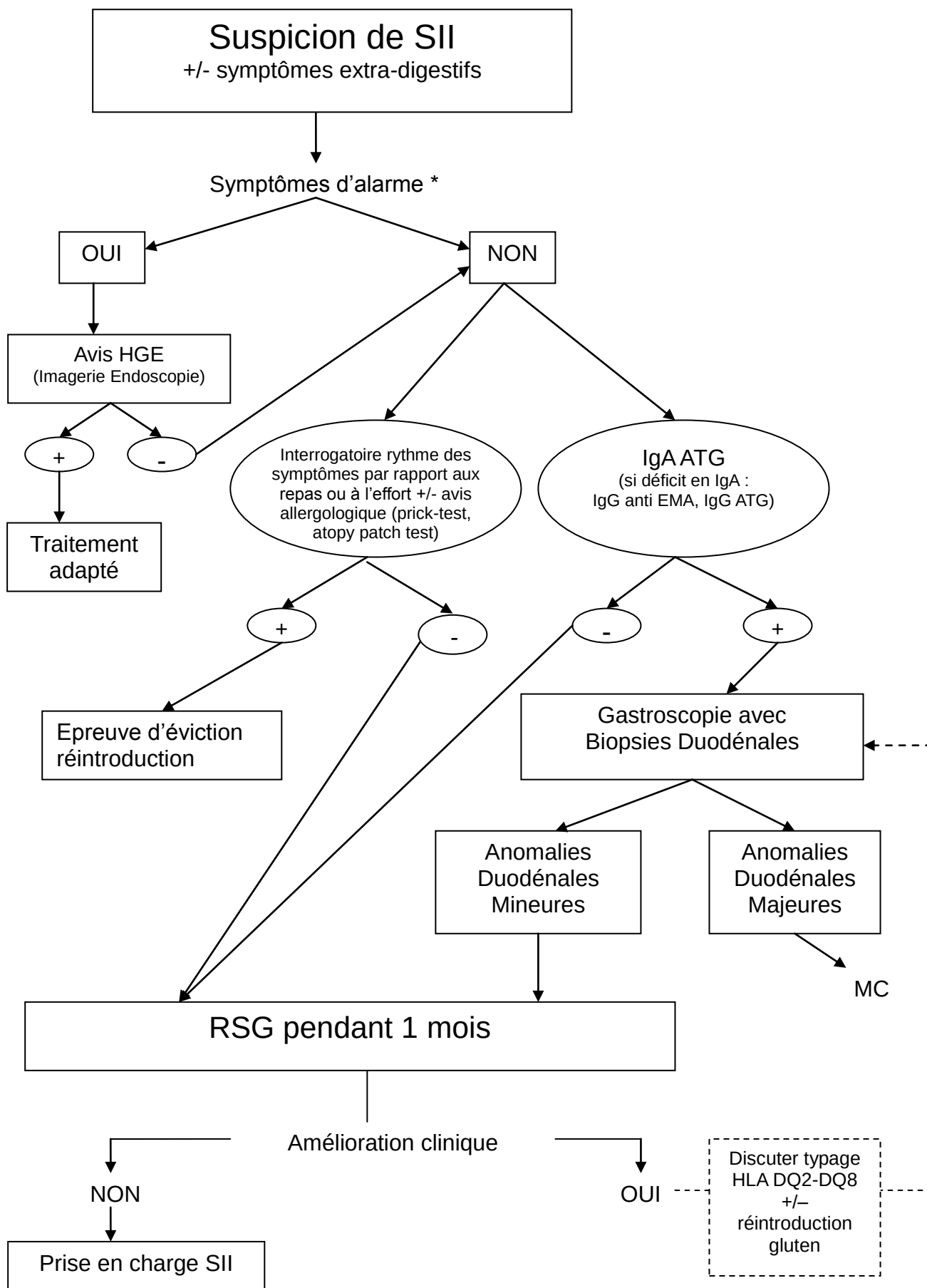
Il existerait probablement un seuil de gluten quotidien en dessous duquel les troubles digestifs des patients sensibles sont maîtrisés, ce qui pourrait éviter par la suite un régime sans gluten strict, même si celui-ci est nécessaire initialement pour poser le diagnostic.

Nous proposons une adaptation aux soins primaires de l'algorithme proposé dans la littérature anglosaxonne [90], en cas de présentation du patient avec des symptômes évocateurs de SII (voir figure ci-après).

Notons l'importance de l'interrogatoire qui peut permettre d'emblée d'orienter vers une cause allergique. Dans notre arbre décisionnel, nous n'utilisons pas les IgE au blé car leurs valeurs prédictives positive et négative sont trop faibles.

Lorsque la cause allergique est suspectée le patient sera d'emblée orienté vers l'allergologue pour des prick tests +/- des atopy patch tests.

Lorsque le RSG permet la disparition des symptômes, se discute alors deux attitudes : la poursuite du RSG ou la réalisation du typage HLA DQ2 DQ8 avec, si celui-ci est positif, la réintroduction du gluten et de nouvelles biopsies pour ne pas omettre une maladie coeliaque à IgA transglutaminase négatifs (5% des maladies coeliaques [93]).



* Rappels des symptômes d'alarmes :

- Début de la symptomatologie après 50 ans
- Début récent de la symptomatologie
- Perte de poids involontaire
- Symptomatologie nocturne
- Antécédents familiaux de cancer colorectal, de maladie coeliaque, de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)
- Anémie
- Rectorragie
- Prise récente d'antibiotiques
- Masse abdominale/rectale
- Présence de marqueurs d'un syndrome inflammatoire
- Fièvre

CONCLUSION

Cette revue de la littérature a cherché à déterminer si un lien existe entre ingestion de gluten et syndrome de l'intestin irritable. Malgré la méthodologie parfois criticable de certaines études, la plupart a analysé l'impact du gluten sur l'histologie duodénale par biopsies. Seules trois études à ce jour ont utilisé la référence diagnostique des troubles liés au gluten, non allergiques et non cœliaques : un RSG suivi d'une réintroduction du gluten en double aveugle contrôlée placebo. Et cela permet effectivement de confirmer l'existence d'une sensibilité au gluten non cœliaque. Dans cette situation, notons que lorsque le diagnostic est confirmé, le patient devient sensible au gluten et n'est donc par définition plus atteint d'un SII.

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu restent méconnus, mais ils seraient différents de la maladie coeliaque.

La découverte de cette nouvelle entité devrait avoir un impact concret dans la pratique quotidienne du médecin généraliste lors de la prise en charge d'un SII. Outre le fait de diminuer la prescription de certains examens complémentaires inutiles et coûteux, cela permettra pour un sous groupe non négligeable de patients atteints de SII de découvrir une réponse tangible et durable à leurs problèmes digestifs chroniques.

Certaines questions restent pour autant en suspens. Nous ne savons pas encore si cette sensibilité au gluten est transitoire ou permanente, ou même si les patients atteints s'exposent aux complications tumorales connues de la maladie cœliaque. Il existerait un seuil quotidien de gluten alimentaire en dessous duquel les symptômes digestifs des patients sensibles seraient maîtrisés, mais cette donnée reste à confirmer. Enfin, il n'existe à ce jour aucun marqueur sensible et spécifique permettant d'emblée d'orienter le praticien vers le diagnostic de sensibilité au gluten.

Ces réponses nous l'espérons seront apportées dans les années qui viennent, permettant d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de troubles digestifs présumés fonctionnels.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Zuidmeer, K. Goldhahn, R. J. Rona, D. Gislason, C. Madsen, C. Summers, E. Sodergren, J. Dahlstrom, T. Lindner, S. T. Sigurdardottir, D. McBride, et T. Keil, « The prevalence of plant food allergies: a systematic review », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 121, n° 5, p. 1210- 1218.e4, mai 2008.
- [2] E. Ostblom, G. Lilja, G. Pershagen, M. van Hage, et M. Wickman, « Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life », *Clin. Exp. Allergy*, vol. 38, n° 8, p. 1325- 1332, août 2008.
- [3] J. Walusiak, W. Hanke, P. Górski, et C. Pałczyński, « Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? », *Allergy*, vol. 59, n° 4, p. 442- 450, avr. 2004.
- [4] H. Thiel et W. T. Ulmer, « Bakers' asthma: development and possibility for treatment », *Chest*, vol. 78, n° 2 Suppl, p. 400- 405, août 1980.
- [5] S. Quirce, F. Polo, E. Figueredo, R. González, et J. Sastre, « Occupational asthma caused by soybean flour in bakers--differences with soybean-induced epidemic asthma », *Clin. Exp. Allergy*, vol. 30, n° 6, p. 839- 846, juin 2000.
- [6] INRS Institut National de Recherche et de Sécurité, « Prévention des allergies respiratoires professionnelles en boulangerie-pâtisserie Documents pour le médecin du travail ». 2002.
- [7] P. Górski, B. Kołacińska, et T. Wittczak, « Analysis of the clinical state of patients with occupational asthma following cessation of exposure to allergens », *Occup Med (Lond)*, vol. 49, n° 5, p. 285- 289, juill. 1999.
- [8] D. A. Moneret-Vautrin, G. Kanny, et M. Morisset, *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Elsevier Masson, 2006.
- [9] D. de Boissieu et C. Dupont, « Dermatite atopique de l'enfant et allergie au blé », *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 45, n° 5, p. 411- 415, sept. 2005.
- [10] J. P. Wade, M. H. Liang, et A. L. Sheffer, « Exercise-induced anaphylaxis: epidemiologic observations », *Prog. Clin. Biol. Res.*, vol. 297, p. 175- 182, 1989.
- [11] N. A. Shadick, M. H. Liang, A. J. Partridge, C. Bingham, E. Wright, A. H. Fossel, et A. L. Sheffer, « The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 104, n° 1, p. 123- 127, juill. 1999.
- [12] E. Beaudouin, « Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort : épidémiologie et aspects cliniques », *Revue Française d'Allergologie*, vol. 50, n° 3, p. 184- 187, avr. 2010.
- [13] A. Di Sabatino et G. R. Corazza, « Coeliac disease », *Lancet*, vol. 373, n° 9673, p. 1480- 1493, avr. 2009.
- [14] C. Catassi et G. Cobellis, « Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world », *Dig Liver Dis*, vol. 39, n° 10, p. 908- 910, oct. 2007.
- [15] C. Catassi, D. Kryszak, O. Louis-Jacques, D. R. Duerksen, I. Hill, S. E. Crowe, A. R. Brown, N. J. Procaccini, B. A. Wonderly, P. Hartley, J. Moreci, N. Bennett, K. Horvath, M. Burk, et A. Fasano, « Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 102, n° 7, p. 1454- 1460, juill. 2007.
- [16] S. Lepers, S. Couignoux, J.-F. Colombel, et S. Dubucquoi, « La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 25, n° 1, p. 22- 34, janv. 2004.
- [17] K. A. Hunt, A. Zhernakova, G. Turner, G. A. R. Heap, L. Franke, M. Bruinenberg, J. Romanos, L. C. Dinesen, A. W. Ryan, D. Panesar, R. Gwilliam, F. Takeuchi, W. M. McLaren, G. K. T. Holmes, P. D. Howdle, J. R. F. Walters, D. S. Sanders, R. J. Playford, G. Trynka, C. J. J. Mulder, M. L. Mearin, W. H. M. Verbeek, V. Trimble, F. M. Stevens, C. O'Morain, N. P. Kennedy, D. Kelleher, D. J. Pennington, D. P. Strachan, W. L. McArdle, C. A. Mein, M. C. Wapenaar, P. Deloukas, R. McGinnis, R. McManus, C. Wijmenga, et D. A. van Heel, « Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response », *Nat. Genet.*, vol. 40, n° 4, p. 395- 402, avr. 2008.

- [18] rapport d' évaluation HAS, « Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie coeliaque? Mise à jour en juin 2008 ». .
- [19] N. Bizzaro, R. Tozzoli, D. Villalta, M. Fabris, et E. Tonutti, « Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance », *Clin Rev Allergy Immunol*, vol. 42, n° 3, p. 279- 287, juin 2012.
- [20] E. Sugai, H. J. Hwang, H. Vázquez, E. Smecuol, S. Niveloni, R. Mazure, E. Mauriño, P. Aeschlimann, W. Binder, D. Aeschlimann, et J. C. Bai, « New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase », *Clin. Chem.*, vol. 56, n° 4, p. 661- 665, avr. 2010.
- [21] G. R. Corazza et V. Villanacci, « Coeliac disease », *J. Clin. Pathol.*, vol. 58, n° 6, p. 573- 574, juin 2005.
- [22] C. Catassi et A. Fasano, « Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms », *Am. J. Med.*, vol. 123, n° 8, p. 691- 693, août 2010.
- [23] T. T. Salmi, K. Hervonen, H. Kautiainen, P. Collin, et T. Reunala, « Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland », *Br. J. Dermatol.*, vol. 165, n° 2, p. 354- 359, août 2011.
- [24] A. Sapone, J. C. Bai, C. Ciacci, J. Dolinsek, P. H. R. Green, M. Hadjivassiliou, K. Kaukinen, K. Rostami, D. S. Sanders, M. Schumann, R. Ullrich, D. Villalta, U. Volta, C. Catassi, et A. Fasano, « Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification », *BMC Med*, vol. 10, p. 13, 2012.
- [25] M. Caproni, E. Antiga, L. Melani, et P. Fabbri, « Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 23, n° 6, p. 633- 638, juin 2009.
- [26] H. Nellen, G. Flores, et N. Wachter, « Treatment of human immunodeficiency virus enteropathy with a gluten-free diet », *Arch. Intern. Med.*, vol. 160, n° 2, p. 244, janv. 2000.
- [27] M.-R. Pastore, E. Bazzigaluppi, C. Belloni, C. Arcovio, E. Bonifacio, et E. Bosi, « Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, n° 1, p. 162- 165, janv. 2003.
- [28] I. Hafström, B. Ringertz, A. Spångberg, L. von Zweigbergk, S. Brannemark, I. Nylander, J. Rönnelid, L. Laasonen, et L. Klareskog, « A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens », *Rheumatology (Oxford)*, vol. 40, n° 10, p. 1175- 1179, oct. 2001.
- [29] J. H. Elder, M. Shankar, J. Shuster, D. Theriaque, S. Burns, et L. Sherrill, « The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial », *J Autism Dev Disord*, vol. 36, n° 3, p. 413- 420, avr. 2006.
- [30] A. Sapone, K. M. Lammers, V. Casolaro, M. Cammarota, M. T. Giuliano, M. De Rosa, R. Stefanile, G. Mazzarella, C. Tolone, M. I. Russo, P. Esposito, F. Ferraraccio, M. Carteni, G. Riegler, L. de Magistris, et A. Fasano, « Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity », *BMC Med*, vol. 9, p. 23, 2011.
- [31] E. F. Verdu, X. Huang, J. Natividad, J. Lu, P. A. Blennerhassett, C. S. David, D. M. McKay, et J. A. Murray, « Gliadin-dependent neuromuscular and epithelial secretory responses in gluten-sensitive HLA-DQ8 transgenic mice », *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, vol. 294, n° 1, p. G217- G225, janv. 2008.
- [32] J. M. Natividad, X. Huang, E. Slack, J. Jury, Y. Sanz, C. David, E. Denou, P. Yang, J. Murray, K. D. McCoy, et E. F. Verdú, « Host Responses to Intestinal Microbial Antigens in Gluten-Sensitive Mice », *PLoS ONE*, vol. 4, n° 7, p. e6472, juill. 2009.
- [33] « Serological Tests in Gluten Sensitivity (Nonceliac Gluten Intolerance) », *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 46, n° 8, p. 680- 685, sept. 2012.

- [34] U. Volta et R. De Giorgio, « New understanding of gluten sensitivity », *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 9, n° 5, p. 295- 299, mai 2012.
- [35] G. Bommelaer, M. Rouch, M. Dapoigny, D. Pais, P. Loisy, M. Gualino, et R. Tournut, « [Epidemiology of intestinal functional disorders in an apparently healthy population] », *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 10, n° 1, p. 7- 12, janv. 1986.
- [36] G. Bommelaer, T. Poynard, C. Le Pen, A.-F. Gaudin, F. Maurel, G. Priol, M. Amouretti, J. Frexinos, P. Ruszniewski, et A. El Hasnaoui, « Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) and variability of diagnostic criteria », *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 28, n° 6- 7 Pt 1, p. 554- 561, juill. 2004.
- [37] M. Dapoigny, J. Bellanger, B. Bonaz, S. Bruley des Varannes, L. Bueno, B. Coffin, P. Ducrotté, B. Flourié, M. Lémann, A. Lepicard, et O. Reigneau, « Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder », *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 16, n° 10, p. 995- 1001, oct. 2004.
- [38] A. P. S. Hungin, P. J. Whorwell, J. Tack, et F. Mearin, « The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 17, n° 5, p. 643- 650, mars 2003.
- [39] A. P. S. Hungin, L. Chang, G. R. Locke, E. H. Dennis, et V. Barghout, « Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 21, n° 11, p. 1365- 1375, juin 2005.
- [40] M. T. Hillilä et M. A. Färkkilä, « Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 20, n° 3, p. 339- 345, août 2004.
- [41] M. Dapoigny, « Syndrome de l'intestin irritable : épidémiologie/poids économique », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 33, Supplément 1, n° 0, p. S3- S8, févr. 2009.
- [42] J.-M. Sabate, M. Veyrac, F. Mion, L. Siproudhis, P. Ducrotte, F. Zerbib, J.-C. Grimaud, M. Dapoigny, F. Dyard, et B. Coffin, « Relationship between rectal sensitivity, symptoms intensity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 28, n° 4, p. 484-490, 2008.
- [43] B. Coffin, M. Dapoigny, D. Cloarec, D. Comet, et F. Dyard, « Relationship between severity of symptoms and quality of life in 858 patients with irritable bowel syndrome », *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 28, n° 1, p. 11- 15, janv. 2004.
- [44] S. Maxion-Bergemann, F. Thielecke, F. Abel, et R. Bergemann, « Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US », *Pharmacoeconomics*, vol. 24, n° 1, p. 21- 37, 2006.
- [45] C. Brun-Strang, M. Dapoigny, A. Lafuma, J. P. Wainsten, et F. Fagnani, « Irritable bowel syndrome in France: quality of life, medical management, and costs: the Encoli study », *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 19, n° 12, p. 1097- 1103, déc. 2007.
- [46] S. A. Müller-Lissner et O. Pirk, « Irritable bowel syndrome in Germany. A cost of illness study », *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 14, n° 12, p. 1325- 1329, déc. 2002.
- [47] W. L. Hasler et P. Schoenfeld, « Systematic review: Abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 17, n° 8, p. 997- 1005, avr. 2003.
- [48] B. Cash, S. Sullivan, et V. Barghout, « Total costs of IBS: employer and managed care perspective », *Am J Manag Care*, vol. 11, n° 1 Suppl, p. S7- 16, avr. 2005.
- [49] P. A. Johansson, P. G. Farup, A. Bracco, et P. O. Vandvik, « How does comorbidity affect cost of health care in patients with irritable bowel syndrome? A cohort study in general practice », *BMC Gastroenterol*, vol. 10, p. 31, 2010.
- [50] « AGA technical review on irritable bowel syndrome », *Gastroenterology*, vol. 123, n° 6, p. 2108- 2131, déc. 2002.
- [51] « British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome », *Gut*, vol. 47, n° 90002, p. 1ii- 19, nov. 2000.
- [52] K. W. Olden, « Diagnosis of irritable bowel syndrome », *Gastroenterology*, vol. 122, n° 6, p. 1701- 1714, mai 2002.

- [53] M. Camilleri, R. C. Heading, et W. G. Thompson, « Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 16, n° 8, p. 1407–1430, 2002.
- [54] J.-R. Malagelada, « A symptom-based approach to making a positive diagnosis of irritable bowel syndrome with constipation », *International Journal of Clinical Practice*, vol. 60, n° 1, p. 57–63, 2006.
- [55] R. Spiller, Q. Aziz, F. Creed, A. Emmanuel, L. Houghton, P. Hungin, R. Jones, D. Kumar, G. Rubin, N. Trudgill, et P. Whorwell, « Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management », *Gut*, vol. 56, n° 12, p. 1770– 1798, janv. 2007.
- [56] G. F. Longstreth, W. G. Thompson, W. D. Chey, L. A. Houghton, F. Mearin, et R. C. Spiller, « Functional bowel disorders », *Gastroenterology*, vol. 130, n° 5, p. 1480– 1491, avr. 2006.
- [57] W. G. Thompson, K. W. Heaton, G. T. Smyth, et C. Smyth, « Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral », *Gut*, vol. 46, n° 1, p. 78– 82, janv. 2000.
- [58] F. Mearin, X. Badía, A. Balboa, E. Baró, E. Caldwell, M. Cucala, M. Díaz-Rubio, A. Fueyo, J. Ponce, M. Roset, et N. J. Talley, « Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in a general population », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 36, n° 11, p. 1155– 1161, nov. 2001.
- [59] R. Lea, V. Hopkins, J. Hastleton, L. A. Houghton, et P. J. Whorwell, « Diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: utility and applicability in clinical practice », *Digestion*, vol. 70, n° 4, p. 210– 213, 2004.
- [60] C. Charapata et H. Mertz, « Physician knowledge of Rome symptom criteria for irritable bowel syndrome is poor among non-gastroenterologists », *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 18, n° 3, p. 211– 216, mars 2006.
- [61] M. Bouin, V. Plourde, M. Boivin, M. Riberdy, F. Lupien, M. Laganière, P. Verrier, et P. Poitras, « Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds », *Gastroenterology*, vol. 122, n° 7, p. 1771– 1777, juin 2002.
- [62] B. Coffin, « Syndrome de l'intestin irritable : diagnostic chez l'adulte », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 33, Supplément 1, n° 0, p. S9– S16, févr. 2009.
- [63] D. S. Sanders, M. J. Carter, D. P. Hurlstone, A. Pearce, A. M. Ward, M. E. McAlindon, et A. J. Lobo, « Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care », *Lancet*, vol. 358, n° 9292, p. 1504– 1508, nov. 2001.
- [64] B. Shahbazkhani, M. Forootan, S. Merat, M. R. Akbari, S. Nasserimoghadam, H. Vahedi, et R. Malekzadeh, « Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 18, n° 2, p. 231– 235, juill. 2003.
- [65] C. W. Ford AC, « Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis », *Arch Intern Med*, vol. 169, n° 7, p. 651– 658, avr. 2009.
- [66] B. M. R. Spiegel, V. P. DeRosa, I. M. Gralnek, V. Wang, et G. S. Dulai, « Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis », *Gastroenterology*, vol. 126, n° 7, p. 1721– 1732, juin 2004.
- [67] G. F. Longstreth et J. F. Yao, « Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis », *Gastroenterology*, vol. 126, n° 7, p. 1665– 1673, juin 2004.
- [68] A. R. Jadad, R. A. Moore, D. Carroll, C. Jenkinson, D. J. M. Reynolds, D. J. Gavaghan, et H. J. McQuay, « Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? », *Controlled Clinical Trials*, vol. 17, n° 1, p. 1– 12, févr. 1996.

- [69] A. Fasano, I. Berti, T. Gerarduzzi, T. Not, R. B. Colletti, S. Drago, Y. Elitsur, P. H. R. Green, S. Guandalini, I. D. Hill, M. Pietzak, A. Ventura, M. Thorpe, D. Kryszak, F. Fornaroli, S. S. Wasserman, J. A. Murray, et K. Horvath, « Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study », *Arch. Intern. Med.*, vol. 163, n° 3, p. 286- 292, févr. 2003.
- [70] A. Carroccio, I. Brusca, P. Mansueto, G. Pirrone, M. Barrale, L. Di Prima, G. Ambrosiano, G. Iacono, M. L. Lospalluti, S. M. La Chiusa, et G. Di Fedè, « A cytologic assay for diagnosis of food hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 8, n° 3, p. 254- 260, mars 2010.
- [71] F. Fernández-Bañares, M. Esteve, A. Salas, M. Alsina, C. Farré, C. González, M. Buxeda, M. Forné, M. Rosinach, J. C. Espinós, et J. Maria Viver, « Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 102, n° 11, p. 2520- 2528, nov. 2007.
- [72] L. A. Anderson, S. A. McMillan, R. G. P. Watson, P. Monaghan, A. T. Gavin, C. Fox, et L. J. Murray, « Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or “gluten sensitivity” », *World J. Gastroenterol.*, vol. 13, n° 1, p. 146- 151, janv. 2007.
- [73] B. T. Cooper, G. K. Holmes, R. Ferguson, R. A. Thompson, R. N. Allan, et W. T. Cooke, « Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease », *Gastroenterology*, vol. 79, n° 5 Pt 1, p. 801- 806, nov. 1980.
- [74] P. J. Wahab, J. B. Crusius, J. W. Meijer, et C. J. Mulder, « Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, n° 5, p. 1464- 1469, mai 2001.
- [75] A. Tursi et G. Brandimarte, « The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 36, n° 1, p. 13- 17, janv. 2003.
- [76] K. Rostami, J. Kerckhaert, R. Tiemessen, B. M. von Blomberg, J. W. Meijer, et C. J. Mulder, « Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 94, n° 4, p. 888- 894, avr. 1999.
- [77] W. Dieterich, T. Ehnis, M. Bauer, P. Donner, U. Volta, E. O. Riecken, et D. Schuppan, « Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease », *Nat. Med.*, vol. 3, n° 7, p. 797- 801, juill. 1997.
- [78] U. Wahnschaffe, J.-D. Schulzke, M. Zeitz, et R. Ullrich, « Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, n° 7, p. 844- 850; quiz 769, juill. 2007.
- [79] J. Campanella, F. Biagi, P. I. Bianchi, G. Zanellati, A. Marchese, et G. R. Corazza, « Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 43, n° 11, p. 1311- 1314, 2008.
- [80] A. Famiani, D. Comito, V. Ferrau', S. Zampogna, et C. Romano, « PA2 IBS-LIKE SYMPTOMS AFTER GLUTEN INGESTION: CELIAC DISEASE (CD) OR GLUTEN SENSITIVITY (GS)? », *Digestive and Liver Disease*, vol. 42, Supplement 5, n° 0, p. S343, oct. 2010.
- [81] J. R. Biesiekierski, E. D. Newnham, P. M. Irving, J. S. Barrett, M. Haines, J. D. Doecke, S. J. Shepherd, J. G. Muir, et P. R. Gibson, « Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, n° 3, p. 508- 514; quiz 515, mars 2011.
- [82] A. Carroccio, P. Mansueto, G. Iacono, M. Soresi, A. D'Alcamo, F. Cavataio, I. Brusca, A. M. Florena, G. Ambrosiano, A. Seidita, G. Pirrone, et G. B. Rini, « Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 107, n° 12, p. 1898- 1906, déc. 2012.
- [83] R. Troncone et B. Jabri, « Coeliac disease and gluten sensitivity », *J. Intern. Med.*, vol. 269, n° 6, p. 582- 590, juin 2011.
- [84] U. Volta et R. De Giorgio, « New understanding of gluten sensitivity », *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 9, n° 5, p. 295- 299, mai 2012.

- [85] D. L. Patrick, D. A. Drossman, I. O. Frederick, J. DiCesare, et K. L. Puder, « Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 43, n° 2, p. 400- 411, févr. 1998.
- [86] B. Spiegel, R. Bolus, L. A. Harris, S. Lucak, B. Naliboff, E. Esrailian, W. D. Chey, A. Lembo, H. Karsan, K. Tillisch, J. Talley, E. Mayer, et L. Chang, « Measuring irritable bowel syndrome patient-reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 30, n° 11- 12, p. 1159- 1170, déc. 2009.
- [87] « NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease », *NIH Consensus State Sci Statements*, vol. 21, n° 1, p. 1- 23, juin 2004.
- [88] S. Lepers, S. Cougnoux, J.-F. Colombel, et S. Dubucquoi, « [Celiac disease in adults: new aspects] », *Rev Med Interne*, vol. 25, n° 1, p. 22- 34, janv. 2004.
- [89] E. Beaudouin, J. M. Renaudin, F. Codreanu, G. Kanny, et D. A. Moneret-Vautrin, « Allergie à la farine de blé chez l'adulte », *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 47, n° 3, p. 175- 179, avr. 2007.
- [90] K. E. A. Lundin et A. Alaedini, « Non-celiac gluten sensitivity », *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 22, n° 4, p. 723- 734, oct. 2012.
- [91] www.sosgluten.ca, « La Diète Sans Gluten ». .
- [92] I. Comino, A. Real, L. de Lorenzo, H. Cornell, M. Á. López-Casado, F. Barro, P. Lorite, M. I. Torres, A. Cebolla, et C. Sousa, « Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease », *Gut*, vol. 60, n° 7, p. 915- 922, juill. 2011.
- [93] P. Roujon, A. Sarrat, C. Contin-Bordes, I. Pellegrin, G. Guidicelli, J.-L. Taupin, J.-F. Moreau, et P. Blanco, « [Serological diagnosis of celiac disease.] », *Pathol. Biol.*, mai 2011.
- [94] G. Ragnarsson et G. Bodemar, « Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study », *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 10, n° 5, p. 415- 421, mai 1998.
- [95] F. Fernández-Bañares, M. Esteve-Pardo, R. de Leon, P. Humbert, E. Cabré, J. M. Llovet, et M. A. Gassull, « Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 88, n° 12, p. 2044- 2050, déc. 1993.
- [96] S. Zar, D. Kumar, et M. J. Benson, « Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 15, n° 4, p. 439- 449, avr. 2001.
- [97] W. Atkinson, T. A. Sheldon, N. Shaath, et P. J. Whorwell, « Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial », *Gut*, vol. 53, n° 10, p. 1459- 1464, oct. 2004.

Résultats de l'équation de recherche sur la base de données MEDLINE

Fait le 29/04/13 à 16h00.

- 1: Di Berardino F, Filipponi E, Alpini D, O'Bryan T, Soi D, Cesarani A. Ménière disease and gluten sensitivity: Recovery after a gluten-free diet. *Am J Otolaryngol*. 2013 Jan 29. doi:pii: S0196-0709(13)00012-4. 10.1016/j.amjoto.2012.12.019. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23374485.
- 2: Mettner J. Gluten and the gut. *Minn Med*. 2012 Dec;95(12):14-8. PubMed PMID: 23346718.
- 3: Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebwohl B, Lewis SK, Tennyson CA, Green MW, Babyatsky MW, Green PH. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*. 2013 Feb;53(2):344-55. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02260.x. Epub 2012 Nov 5. PubMed PMID: 23126519.
- 4: Aziz I, Sanders DS. The irritable bowel syndrome-celiac disease connection. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012 Oct;22(4):623-37. doi: 10.1016/j.giec.2012.07.009. Epub 2012 Aug 20. Review. PubMed PMID: 23083983.
- 5: Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, O'Neill J, Carlson P, Lamsam J, Eckert D, Janzow D, Burton D, Ryks M, Rhoten D, Zinsmeister AR. Association of HLA-DQ gene with bowel transit, barrier function, and inflammation in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Dec 1;303(11):G1262-9. doi: 10.1152/ajpgi.00294.2012. Epub 2012 Oct 4. PubMed PMID: 23042942; PubMed Central PMCID: PMC3532460.
- 6: Ohlsen BA. Acupuncture and a gluten-free diet relieve urticaria and eczema in a case of undiagnosed dermatitis herpetiformis and atypical or extraintestinal celiac disease: a case report. *J Chiropr Med*. 2011 Dec;10(4):294-300. PubMed PMID: 22654688; PubMed Central PMCID: PMC3315874.
- 7: Cady RK, Farmer K, Dexter JK, Hall J. The bowel and migraine: update on celiac disease and irritable bowel syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Jun;16(3):278-86. doi: 10.1007/s11916-012-0258-y. Review. PubMed PMID: 22447132.
- 8: Yarnell EL. A child with atypical celiac disease and recurrent urolithiasis. *Iran J Kidney Dis*. 2012 Mar;6(2):146-8. PubMed PMID: 22388615.
- 9: Pietzak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: when gluten free is not a fad. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Jan;36(1 Suppl):68S-75S. doi: 10.1177/0148607111426276. Review. PubMed PMID: 22237879.
- 10: Bernardo D, Garrote JA, Arranz E. Are non-celiac disease gluten-intolerant patients innate immunity responders to gluten? *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec;106(12):2201; author reply 2201-2. doi: 10.1038/ajg.2011.297. PubMed PMID: 22138947.
- 11: Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*. 2012 Sep;46(8):680-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182372541. PubMed

PMID: 22138844.

12: Sáez LR, Álvarez DF, Martínez IP, Mieres NA, García PN, García Rde F, Menéndez SR, Alegre SV, Goñi JL. Refractory iron-deficiency anemia and gluten intolerance - Response to gluten-free diet. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011 Jul;103(7):349-54. English, Spanish. PubMed PMID: 21770680.

13: Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, Andrews AH, Dobhan R, Chey WD. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology.* 2011 Oct;141(4):1187-93. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.084. Epub 2011 Jul 14. PubMed PMID: 21762658; PubMed Central PMCID: PMC3186819.

14: Albulova EA, Drozdov VN, Parfenov AI. [Bone mineral density in patients with celiac disease and medical treatment of the disorder]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(3):25-30. Russian. PubMed PMID: 21695949.

15: Bykova SV, Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. [Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of the etiologic therapy]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(3):12-8. Russian. PubMed PMID: 21695947.

16: El-Chammas K, Danner E. Gluten-free diet in nonceliac disease. *Nutr Clin Pract.* 2011 Jun;26(3):294-9. doi: 10.1177/0884533611405538. Review. PubMed PMID: 21586414.

17: 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 Apr;25(4):193-7. Review. PubMed PMID: 21523259; PubMed Central PMCID: PMC3088693.

18: Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Murray JA, Brantner TL, Burton DD, Zinsmeister AR. HLA-DQ genotype is associated with accelerated small bowel transit in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;23(6):481-7. doi: 10.1097/MEG.0b013e328346a56e. PubMed PMID: 21490506; PubMed Central PMCID: PMC3089653.

19: Verdu EF. Editorial: Can gluten contribute to irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol.* 2011 Mar;106(3):516-8. doi: 10.1038/ajg.2010.490. PubMed PMID: 21378766.

20: Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol.* 2011 Mar;8(2):96-102. doi: 10.1038/cmi.2010.64. Epub 2011 Jan 31. Review. PubMed PMID: 21278763.

21: Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011 Mar;106(3):508-14; quiz 515. doi: 10.1038/ajg.2010.487. Epub 2011 Jan 11. PubMed PMID: 21224837.

22: Barbato M, Curione M, Amato S, Carbone J, Briani C, Pannone V, Maiella G, Di Camillo C, Panetti D, Cucchiara S. Autonomic imbalance in celiac children.

Minerva Pediatr. 2010 Aug;62(4):333-8. PubMed PMID: 20940666.

23: Korkut E, Bektas M, Oztas E, Kurt M, Cetinkaya H, Ozden A. The prevalence of celiac disease in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome. Eur J Intern Med. 2010 Oct;21(5):389-92. doi: 10.1016/j.ejim.2010.06.004. Epub 2010 Jul 14. PubMed PMID: 20816591.

24: de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A, Iardino P, Carteni M, De Rosa M, Francavilla R, Riegler G, Militerni R, Bravaccio C. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Oct;51(4):418-24. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5. PubMed PMID: 20683204.

25: Häuser W, Janke KH, Klump B, Gregor M, Hinz A. Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. World J Gastroenterol. 2010 Jun 14;16(22):2780-7. PubMed PMID: 20533598; PubMed Central PMCID: PMC2883134.

26: Abrantes-Lemos CP, Nakhle MC, Damiao AO, Sipahi AM, Carrilho FJ, Cancado EL. Performance of two commercial ELISAs for detecting IgA anti-human and anti-guinea pig tissue transglutaminase antibodies. Clin Lab. 2010;56(1-2):29-35. PubMed PMID: 20380357.

27: Ball AJ, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Is gluten sensitivity a "No Man's Land" or a "Fertile Crescent" for research? Am J Gastroenterol. 2010 Jan;105(1):222-3; author reply 223-4. doi: 10.1038/ajg.2009.565. PubMed PMID: 20054311.

28: Logan I, Bowlus CL. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. Autoimmun Rev. 2010 Mar;9(5):A372-8. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.008. Epub 2009 Nov 10. Review. PubMed PMID: 19903540.

29: Zwolińska-Wcisło M, Galicka-Latała D, Rozpondek P, Rudnicka-Sosin L, Mach T. [Frequency of celiac disease and irritable bowel syndrome coexistence and its influence on the disease course]. Przegl Lek. 2009;66(3):126-9. Polish. PubMed PMID: 19689036.

30: Hsu CL, Lin CY, Chen CL, Wang CM, Wong MK. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report. Chang Gung Med J. 2009 Jul-Aug;32(4):459-65. PubMed PMID: 19664354.

31: Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. Am J Gastroenterol. 2009 Jun;104(6):1587-94. doi: 10.1038/ajg.2009.188. Review. PubMed PMID: 19455131; PubMed Central PMCID: PMC3480312.

32: Aszalós Z. [Neurological and psychiatric aspects of some gastrointestinal diseases]. Orv Hetil. 2008 Nov 2;149(44):2079-86. doi: 10.1556/OH.2008.28480. Review. Hungarian. PubMed PMID: 18952527.

33: Carroccio A, Ambrosiano G, Di Prima L, Pirrone G, Iacono G, Florena AM, Porcasi R, Noto D, Fayer F, Soresi M, Geraci G, Sciumè C, Di Fede G. Clinical

symptoms in celiac patients on a gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(11):1315-21. doi: 10.1080/00365520802200044. PubMed PMID: 18609166.

34: Sharma A, Poddar U, Yachha SK. Time to recognize atypical celiac disease in Indian children. *Indian J Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec;26(6):269-73. PubMed PMID: 18431009.

35: Tully MA. Pediatric celiac disease. *Gastroenterol Nurs*. 2008 Mar-Apr;31(2):132-40; quiz 141-2. doi: 10.1097/01.SGA.0000316532.69484.44. Review. PubMed PMID: 18391801.

36: Ozdil K, Sokmen M, Ersoy O, Demirsoy H, Kesici B, Karaca C, Akbayir N, Erdem L, Alkim C, Sakiz D. Association of gluten enteropathy and irritable bowel syndrome in adult Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2008 Jul;53(7):1852-5. doi: 10.1007/s10620-007-0082-0. Epub 2008 Feb 13. PubMed PMID: 18270831.

37: Cassol CA, De Pellegrin CP, Wahys ML, Pires MM, Nassar SM. [Clinical profile of Santa Catarina members of Brazilian Celiac Association]. *Arq Gastroenterol*. 2007 Jul-Sep;44(3):257-65. Portuguese. PubMed PMID: 18060282.

38: Wapenaar MC, Monsuur AJ, van Bodegraven AA, Weersma RK, Bevoa MR, Linskens RK, Howdle P, Holmes G, Mulder CJ, Dijkstra G, van Heel DA, Wijmenga C. Associations with tight junction genes PARD3 and MAGI2 in Dutch patients point to a common barrier defect for coeliac disease and ulcerative colitis. *Gut*. 2008 Apr;57(4):463-7. Epub 2007 Nov 7. PubMed PMID: 17989107.

39: Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, Buxeda M, Forné M, Rosinach M, Espinós JC, Maria Viver J. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2520-8. Epub 2006 Aug 4. PubMed PMID: 17680846.

40: Usai P, Manca R, Cuomo R, Lai MA, Boi MF. Effect of gluten-free diet and co-morbidity of irritable bowel syndrome-type symptoms on health-related quality of life in adult coeliac patients. *Dig Liver Dis*. 2007 Sep;39(9):824-8. Epub 2007 Jul 23. PubMed PMID: 17644056.

41: Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jul;5(7):844-50; quiz 769. Epub 2007 Jun 5. PubMed PMID: 17553753.

42: Häuser W, Musial F, Caspary WF, Stein J, Stallmach A. Predictors of irritable bowel-type symptoms and healthcare-seeking behavior among adults with celiac disease. *Psychosom Med*. 2007 May;69(4):370-6. Epub 2007 Apr 30. PubMed PMID: 17470666.

43: Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):445-50. Epub 2007 Mar 26. PubMed PMID: 17382600.

44: Adler SN, Jacob H, Lijovetzky G, Mulder CJ, Zwieters A. Positive coeliac

serology in irritable bowel syndrome patients with normal duodenal biopsies: Video capsule endoscopy findings and HLA-DQ typing may affect clinical management. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006 Sep;15(3):221-5. PubMed PMID: 17013445.

45: Häuser W, Gold J, Stein J, Caspary WF, Stallmach A. Health-related quality of life in adult coeliac disease in Germany: results of a national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jul;18(7):747-54. PubMed PMID: 16772832.

46: Westerberg DP, Gill JM, Dave B, DiPrinzio MJ, Quisel A, Foy A. New strategies for diagnosis and management of celiac disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2006 Mar;106(3):145-51. Review. PubMed PMID: 16585382.

47: Zerem E, Zildzić M, Sabitović D, Nurkić J, Susić A. [Atypical manifestations of celiac disease in an adult woman]. *Med Arh.* 2006;60(1):70-1. Bosnian. PubMed PMID: 16425541.

48: Al-Ayadhi LY. Gluten sensitivity in autistic children in Central Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh).* 2006 Jan;11(1):11-4. PubMed PMID: 22266496.

49: Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, Molloy M, Warren RE, Burrows V, Butzner JD. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):e754-9. PubMed PMID: 16322131.

50: Lettesjö H, Hansson T, Bergqvist A, Grönlund J, Dannaeus A. Enhanced interleukin-18 levels in the peripheral blood of children with coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2005 Jan;139(1):138-43. PubMed PMID: 15606624; PubMed Central PMCID: PMC1809275.

51: Pott G. [When gastrointestinal symptoms present, consideration should always be given to celiac disease]. *MMW Fortschr Med.* 2004 Nov 11;146(46):46-8. German. PubMed PMID: 15600045.

52: Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2004 Aug;38(7):567-74. PubMed PMID: 15232359.

53: Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology.* 2004 Jun;126(7):1721-32. PubMed PMID: 15188167.

54: Mein SM, Ladabaum U. Serological testing for coeliac disease in patients with symptoms of irritable bowel syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jun 1;19(11):1199-210. PubMed PMID: 15153173.

55: Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Apr;79(4):669-73. PubMed PMID: 15051613.

56: Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, Collin P. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality

of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Jan;39(1):27-31. PubMed PMID: 14992558.

57: Midhagen G, Hallert C. High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003 Sep;98(9):2023-6. PubMed PMID: 14499782.

58: Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, Malekzadeh R. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul 15;18(2):231-5. PubMed PMID: 12869084.

59: Bermejo JF, Carbone J, Rodriguez JJ, Macias R, Rodriguez M, Gil J, Marin MA, Torres F, Fernandez-Cruz E. Macroamylasaemia, IgA hypergammaglobulinaemia and autoimmunity in a patient with Down syndrome and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Apr;38(4):445-7. PubMed PMID: 12739720.

60: Scharla S. [Causes of osteoporosis: don't forget celiac disease]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003 Apr 25;128(17):916-9. German. PubMed PMID: 12715291.

61: Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jan;36(1):13-7. PubMed PMID: 12488700.

62: O'Leary C, Wieneke P, Buckley S, O'Regan P, Cronin CC, Quigley EM, Shanahan F. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jun;97(6):1463-7. PubMed PMID: 12094866.

63: Morali A. [Celiac disease: clinical and subclinical forms]. *Allerg Immunol (Paris)*. 2002 Mar;34(3):100-2. Review. French. PubMed PMID: 12012789.

64: Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2001 Dec;121(6):1329-38. PubMed PMID: 11729112.

65: Ashabani A, Errabtea H, Shapan A, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. Serologic markers of untreated celiac disease in Libyan children: antigliadin, antitransglutaminase, antiendomysial, and anticalreticulin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Sep;33(3):276-82. PubMed PMID: 11593122.

66: Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Mulder CJ. Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1464-9. PubMed PMID: 11374684.

67: Wang N, Dumot JA, Achkar E, Easley KA, Petras RE, Goldblum JR. Colonic epithelial lymphocytosis without a thickened subepithelial collagen table: a clinicopathologic study of 40 cases supporting a heterogeneous entity. *Am J Surg Pathol*. 1999 Sep;23(9):1068-74. PubMed PMID: 10478666.

68: Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995 Sep;24(3):633-46. Review. PubMed PMID: 8809240.

69: McElvaney NG, Duignan R, Fielding JF. Coeliac disease: clinical presentations, correlations of dietary compliance, symptomatic response and repeat biopsy findings. *Ulster Med J.* 1992 Oct;61(2):134-8. PubMed PMID: 1481302; PubMed Central PMCID: PMC2448942.

70: Robertson DA, Taylor N, Sidhu H, Britten A, Smith CL, Holdstock G. Pulmonary permeability in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Digestion.* 1989;42(2):98-103. PubMed PMID: 2670648.

71: Halsted CH, Beer WH, Chandler CJ, Ross K, Wolfe BM, Bailey L, Cerda JJ. Clinical studies of intestinal folate conjugases. *J Lab Clin Med.* 1986 Mar;107(3):228-32. PubMed PMID: 3081671.

72: Rawcliffe PM, Priddle JD, Jewell DP. Antigenic reactivity of peptides derived from wheat gluten with sera from patients with coeliac disease. *Clin Sci (Lond).* 1985 Jul;69(1):97-104. PubMed PMID: 4064561.

RESUME DE THESE :

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble digestif fonctionnel très fréquemment rencontré en médecine générale.

Depuis quelques années, certains patients atteints de troubles digestifs fonctionnels ont expérimenté un amendement de leurs symptômes en excluant le gluten de leur alimentation. Dénommé sensibilité au gluten (SG), cette nouvelle entité parmi les troubles liés au gluten est définie par des réactions cliniques (digestives ou extradiigestives) qui apparaissent à l'ingestion de gluten, et disparaissent à son exclusion, alors que la maladie cœliaque et l'allergie au blé ont été éliminées. Ce concept étant récent et pouvant remettre en cause la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable, nous avons réalisé une revue de la littérature pour tester l'hypothèse selon laquelle l'ingestion de gluten peut être responsable d'un syndrome de l'intestin irritable.

Les données de la littérature sont encore trop peu nombreuses. La méthodologie de certaines études est souvent critiquable, mais la plupart a analysé l'impact du gluten sur l'histologie duodénale. Seules trois études à ce jour, dont 2 études randomisées ont utilisé la référence diagnostique des troubles liés au gluten, non allergiques et non cœliaques : un régime sans gluten suivi d'une réintroduction du gluten en double aveugle contrôlée placebo. Cela permet effectivement de confirmer l'existence d'une sensibilité au gluten non cœliaque.

2 observations cliniques de médecine générale, présentées en complément du travail bibliographique, indiquent une efficacité du régime sans gluten sur le score de qualité de vie IBS-QOL.

La découverte de cette nouvelle entité devrait avoir un impact concret dans la pratique quotidienne du médecin généraliste lors de la prise en charge d'un SII. Outre le fait de diminuer la prescription de certains examens complémentaires inutiles et coûteux, cela permettrait pour un sous groupe non négligeable de patients atteints de SII de découvrir une réponse tangible et durable à leurs problèmes digestifs chroniques.

TITRE EN ANGLAIS :

GLUTEN INGESTION AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME : LITERATURE REVIEW AND INTEREST FOR THE GENERAL PRACTITIONER

THESE : Médecine générale, année 2013.

MOTS CLES :

Syndrome de l'intestin irritable, colopathie fonctionnelle, colon irritable, sensibilité au gluten, sensibilité au gluten non cœliaque, régime sans gluten

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
BP 184
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
