

14<sup>e</sup>

# Congrès Francophone d'Allergologie

Paris  
Palais des Congrès Porte Maillot

16 au 19 avril 2019

Allergie  
& Microbes





14<sup>e</sup>

Congrès Francophone  
d'Allergologie

Paris  
Palais des Congrès Porte Maillot

16 au 19 avril 2019

## Hypersensibilité au gluten non cœliaque

Mode ou réalité?



### *Hypersensibilité au gluten non coeliaque*

Intérêts financiers : **néant**

Liens durables ou permanents : **néant**

Interventions ponctuelles : **néant**

Intérêts indirects : **néant**



Cs pour douleurs abdominales chroniques depuis plus d'un mois ½ .

ATCD : Migraines, appendicectomie, Osgood-schlatter et Sever, Enurésie nocturne

Ttt : Minirin et Ditropan.

Douleurs paroxystiques, hypogastriques, type de torsion, insomniantes (4 à 5 réveils). Réfractaires aux antalgiques I et II.

Satiété précoce. Météorisme, borborygmes+++ . 1 selle/j, difficulté d'exonération. Absence de vomissements. « Maussade ». Absentéisme scolaire.

Absence de SF extradiigestifs.



### ***Bilan d'organicité négatif :***

- Bilan hépaticopancréatique, fonction rénale normaux,
- Absence de sdr inflammatoire (dont calprotectine fécale à 9 g/kg).
- Négativité des IgA et IgG anti TG (IgA totales N). Bilan auto-immun négatif (ASCA/ANCA/FAN).
- IgA anti Gliadine déamidée +++ (6N), isolée
- Echo abdo N.

Hypothèses : TFI/SII-C ? Iatrogénie ? Maladie coeliaque séronégative?  
HGNC?



Nouvelle Cs , 3 mois plus tard :

Essai des médecines parallèles sans efficacité,

PEC de troubles anxiodépressifs avec soutien :

- Anxiolytique : échec,
- Antidépresseur : échec.

A vu un autre HGE :

⇒ Régime sans lactose : sans effet.

⇒ Régime « no glu » : enfin soulagée

# Alors ?

# Les questions



Est ce une maladie grave ?

C'est quoi une intolérance ou une hypersensibilité au Gluten?

Quels sont les signes ?

Combien de temps devrais-je suivre un régime ?



***Que doit on dire à nos patients qui consultent pour une intolérance alimentaire avec un bilan étiologique négatif ?***



# Diplomatie ?



# Sujet d'intérêt



Google

gluten



Tous

Actualités

Images

Vidéos

Shopping

Plus

Paramètres

Outils

Environ 464000000 résultats (0,36 secondes)

PubMed

Create RSS

Create alert

Advanced

Format: Summary

Sort by: Most Recent

Per page: 20

Send to

## Best matches for gluten:

[What is gluten?](#)

Biesiekierski JR et al. J Gastroenterol Hepatol. (2017)

[Non-coeliac gluten sensitivity.](#)

Gibson PR et al. J Gastroenterol Hepatol. (2017)

[Celiac disease: understanding the gluten-free diet.](#)

Bascuñán KA et al. Eur J Nutr. (2017)

Switch to our new best match sort order

## Search results

Items: 1 to 20 of 14577

<< First

< Prev

Page

1

of 729

Next >

Last >>

# **Management of Nonceliac Gluten Sensitivity by Gastroenterology Specialists: Data from an Italian Survey**

*Federica Branchi, et al. 2015.*

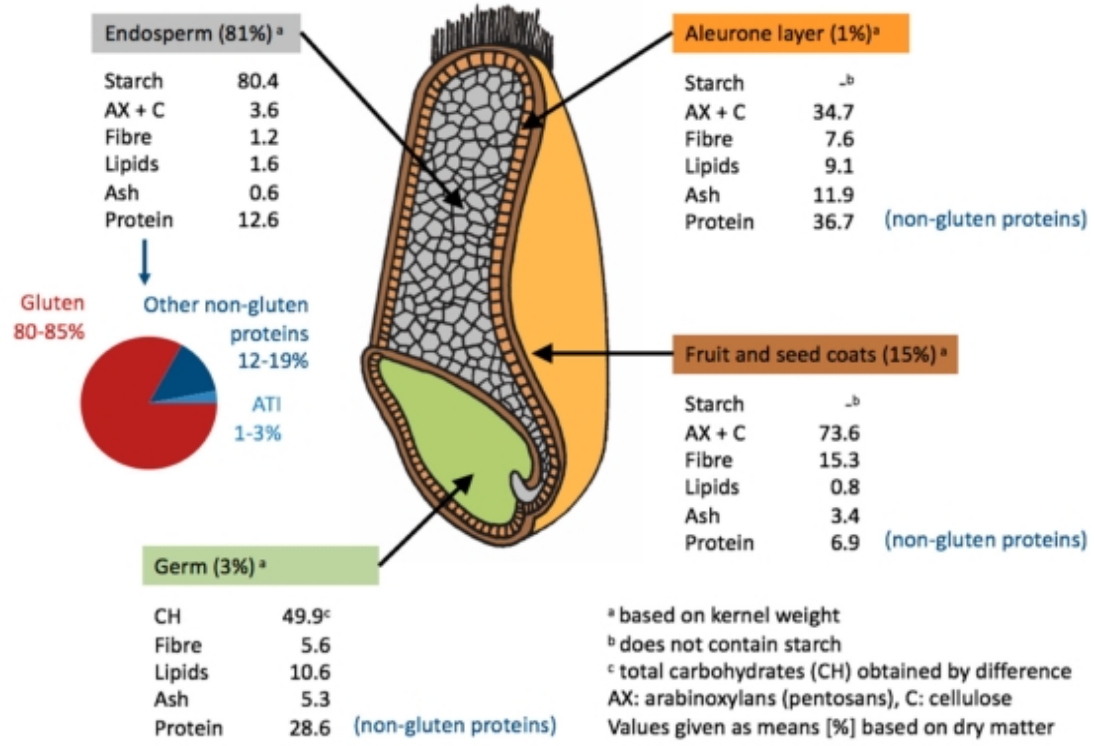
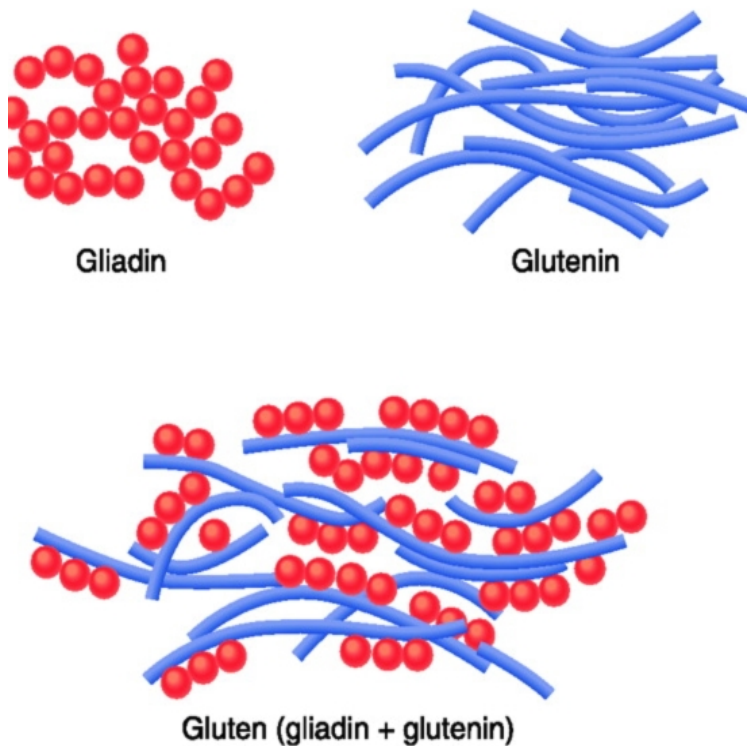
Enquête italienne réalisée en 2013,  
menée auprès de 212 HGE (PH) / 1322 sollicités :

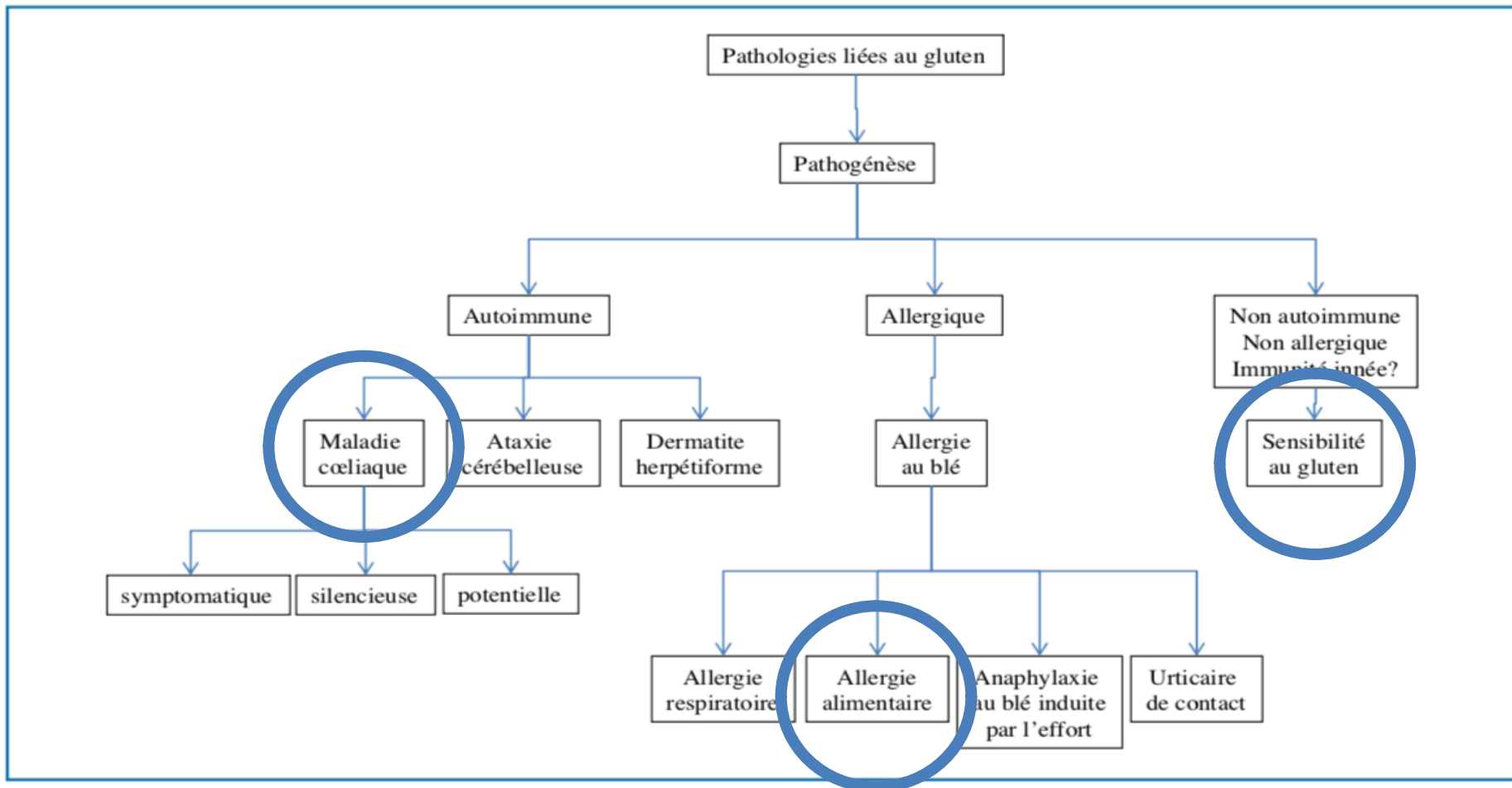
44% d'erreur sur la définition

15% mettent en doute l'existence de cette pathologie

8% de sceptiques

# Le Gluten





**Figure 1.** Nouvelle nomenclature et classification des pathologies liées au gluten proposée par le consensus d'experts de Londres 2011 [2].





Décrite pour la première fois en 1978.

*Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? Lancet 1978;1(8078):1358–9.*

Entité récente. Reconnue depuis 2012.

Largement (Trop?) médiatisée depuis.

Justifiant en partie l'essor du RSG.

Maladie ni allergique, ni auto-immune.

Diagnostic d'élimination ? Oui, mais pas seulement

Terminologie non définitive (Gluten? ATI? Autres?)



Entité propre des troubles liés à la consommation de Gluten.

Définition :

- symptômes digestifs et/ou extradiigestifs,
- induits par l'ingestion de gluten
- régressant sous RSG,
- après avoir éliminé une allergie au blé et une maladie coéliquae.

Apparitions des symptômes dans les heures/jours suivant l'ingestion de gluten.

Aucun marqueur diagnostique spécifique.



Prévalence de cette intolérance reste difficile à obtenir.

De 0,6% jusqu'à 6% dans les pays développés

- (contre 1% pour la maladie cœliaque).
- (contre 0,4% pour l'AB)

*Catassi C, et al. A. The new epidemiology of celiac disease. JPGN 2014.*

*Elli L, et al. Non Celiac Gluten Sensitivity: Time for sifting the grain. WJG 2015.*

*Sapone A, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med 2012.*

Le sex ratio F/H entre 3/1 et 5,4/1.

Adultes jeunes, dans la quatrième décennie.



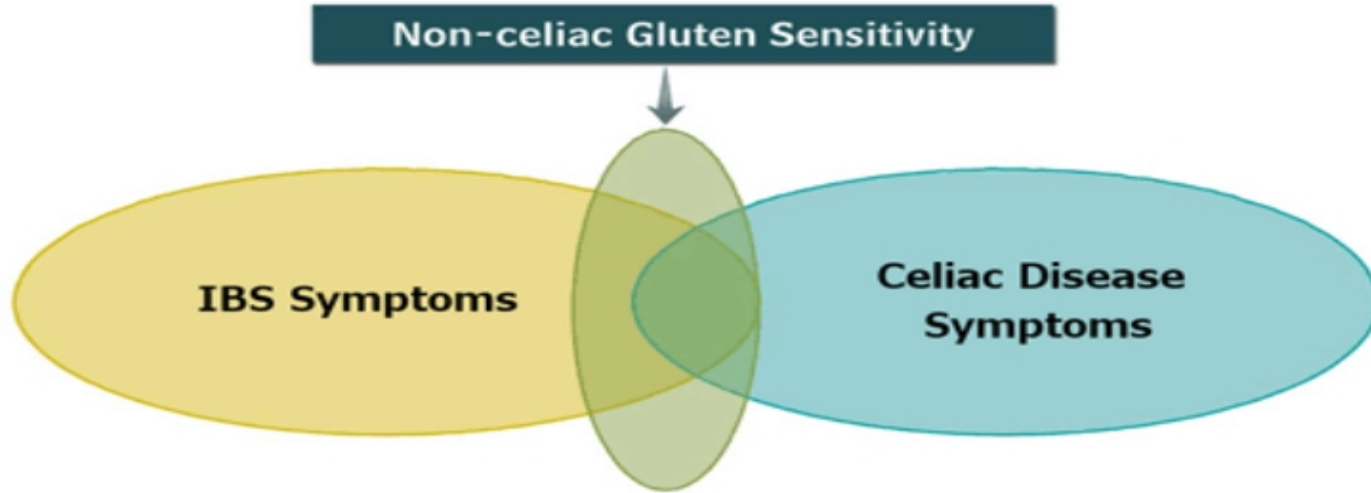
# Les signes et symptômes



**Table 1.** The clinical manifestations of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS).

<b>Frequency</b>	<b>Intestinal</b>	<b>Extra-Intestinal</b>
Very Common	Bloating Abdominal pain	Lack of wellbeing Tiredness
Common	Diarrhea Epigastric pain Nausea Aerophagia GER Aphthous stomatitis Alternating bowel habits Constipation	Headache Anxiety Foggy mind Numbness Joint/muscle pain Skin rash/dermatitis
Undetermined	Hematochezia Anal fissures	Weight loss Anemia Loss of balance Depression Rhinitis/asthma Weight increase Interstitial cystitis Ingrown hairs Oligo or polymenorrhea Sensory symptoms Disturbed sleep pattern Hallucinations Mood swings Autism Schizophrenia

# Les signes et symptômes



(Non Celiac Gluten Sensitivity can present symptoms like both Irritable Bowel Syndrome (IBS) and Celiac Disease.)



## SII – Critères de Rome IV



Douleur abdominale récurrente : au moins 1 jour / semaine dans les 3 derniers mois

+ au moins 2 des critères suivant :

- Associée à la défécation
- Associée à une modification de la fréquence des selles
- Associée à une modification de la consistance (aspect) des selles.

### SII

SII avec constipation prédominante (SII-C) : Bristol 1-2  $\geq$  25% du temps et Bristol 6-7  $\leq$  25% du temps

SII avec diarrhée prédominante (SII-D) : Bristol 6-7  $\geq$  25% du temps et Bristol 1-2  $\leq$  25% du temps.

SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-M) : Bristol 1-2 25% du temps et Bristol 6-7 25% du temps.

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



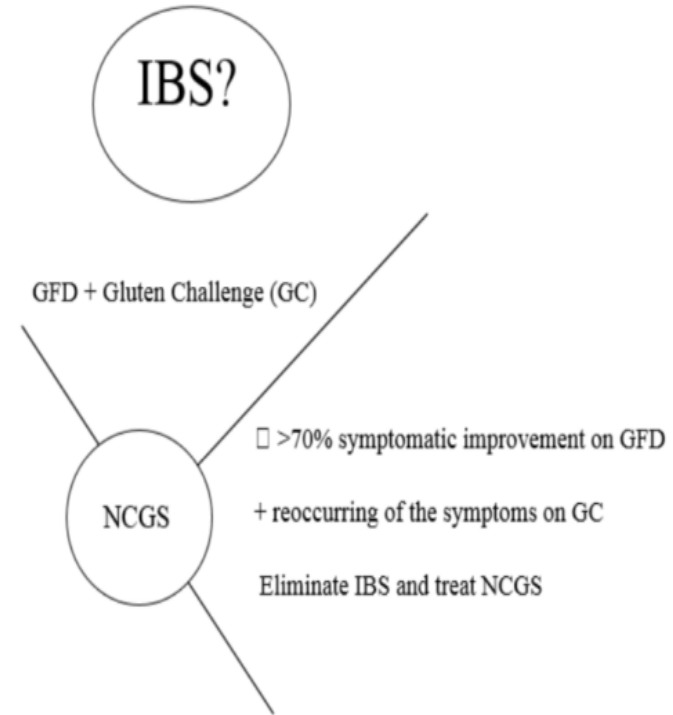
# Chevauchement SII/HGNC



## Non celiac gluten sensitivity and diagnostic challenges

**Table 1.** Gluten free diet effect assessed by double-blind placebo-controlled oral gluten challenge trials in IBS patients (authors and reference number first column).

Authors	No of IBS	Study design	Am Gluten	Outcome
Cooper et al. 1980 (7)	6	DBPC	(20 g/d)	Sig Improv
Biesiekierski et al. 2011 (41)	34	DBPC	(16 g/d)	Sig Improv
Carroccio et al. 2012 (34)	276	DBPC	(13 g/d)	Sig Improv
Shahbazkhani et al (22)	72	DBPC	52g/day	Sig Improv
Di Sabatino et al. 2015 (38)	61	DBPC	(4.375 g/d)	Sig Improv
Zanini et al. 2015 (37)	35	DBPC	(10g/d)	Sig Improv
Elli et al. 2016 (27)	98	DBPC	(5.6 g/d)	Sig Improv
Barmeyer et al 2016 (40)	35	Observational		90%
Zanwar et al (39)	60	DBPC		



Abbreviations: Sig Improvement: significant improvement, DBPC: double blind placebo controlled; IBS: irritable bowel syndrome

# Les signes neuropsychiatriques



Relation de cause à effet,

⇒ difficile à déterminer (latence temporelle?).

Signes ?

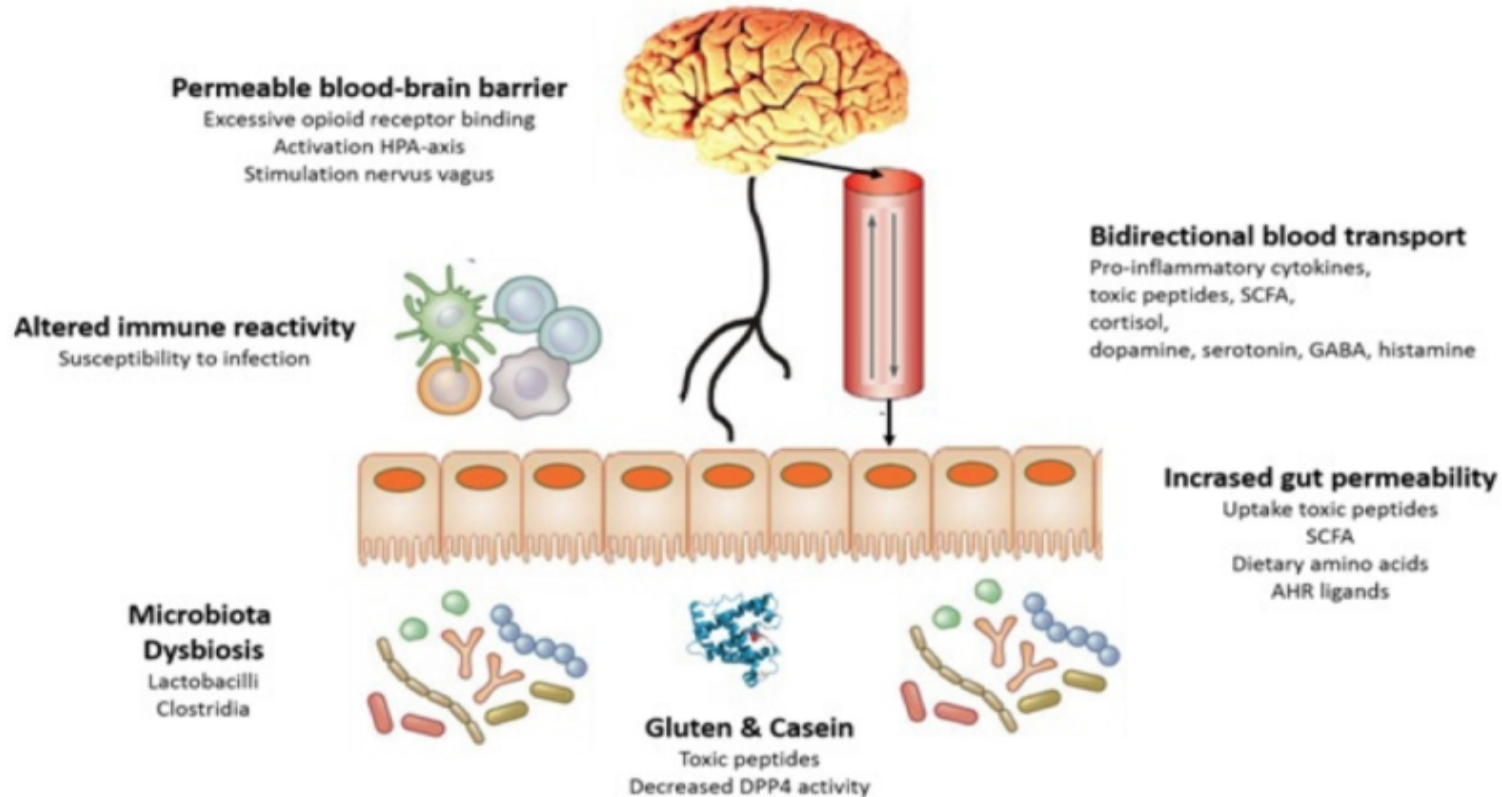
- Ataxie,
- Neuropathie périphérique,
- Schizophrénie,
- Autisme,
- Dépression,
- Anxiété,
- Hallucinations.



## Syndrome de l'intestin qui fuit / Hyperperméabilité intestinale

De Magistris, L. et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010, 51, 418–424.

# Axe Cerveau-Intestin : Théorie aussi discutée dans les TFI



# Syndrome de l'intestin qui fuit? Restons vigilants



Attention car :  
Ce qui questionne la communauté  
médicale  
D'autres l'affirment  
(naturopathe, énergéticien)

Théorie beaucoup reprise :





## Le gluten : un « céréale » killer ?



Je suis koisiment sûr que nous avons affaire à un "serial KILLER" !



## 1<sup>ère</sup> étape : *Eliminer AB / CD*

- Chez des sujets **consommant du gluten !!!** (30% seront déjà sous RSG)
- Allergie au blé (IgE médiée) : IgE spécifique du blé, prick test.
- Maladie cœliaque : IgA TGt, IgA EMA, IgA totales, HLA DQ2/DQ8, biopsies duodénale/FOGD

**NB : HLA DQ2/DQ8 : excellente valeur prédictive négative !!!**

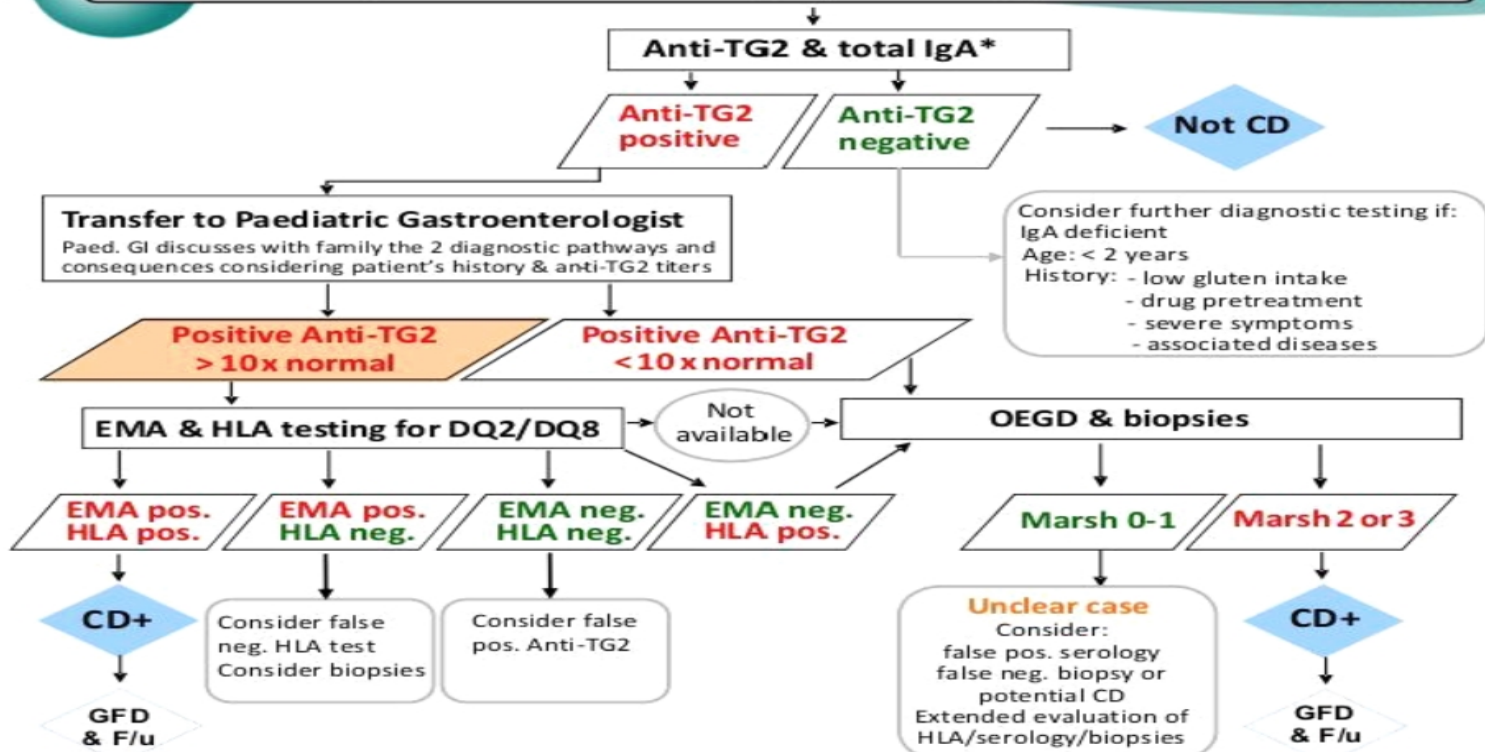
## 2<sup>ème</sup> étape : Test thérapeutique

⇒ Epreuve d'éviction / réintroduction,

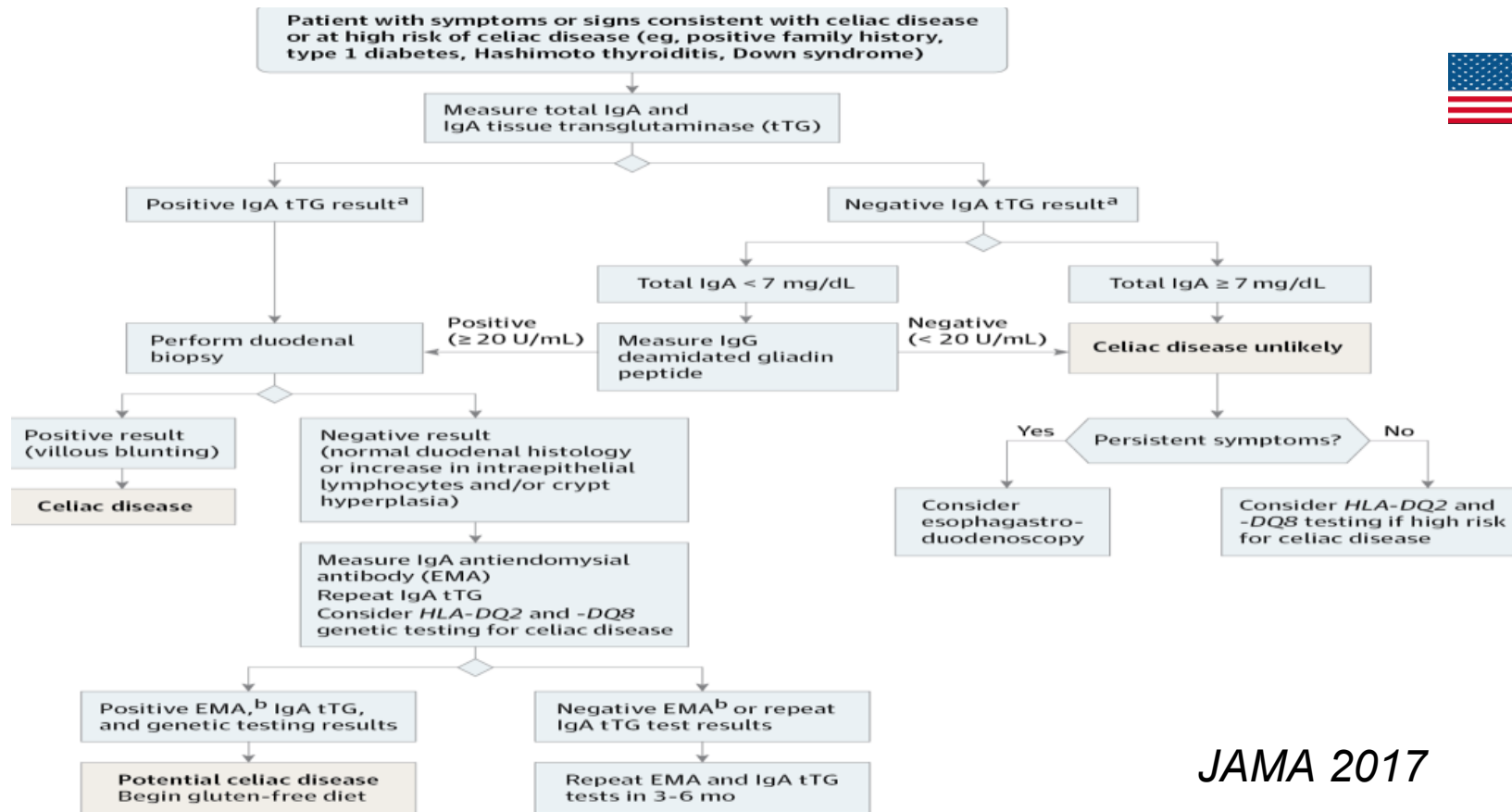
**Difficile à pratiquer en routine.**

⇒ Le diagnostic en pratique clinique reste souvent incertain.

## Child / Adolescent with Symptoms Suggestive of CD



\*or specific IgG based tests



JAMA 2017

# Classification de Marsh



<b>Marsh type</b>	<b>Forme histologique</b>	<b>Lymphocytes intraépithéliaux par 100 entérocytes</b>	<b>Cryptes</b>	<b>Villosités</b>
0	Préinfiltratif	< 30	Normales	Normales
1	Infiltratif	> 30	Normales	Normales
2	Hyperplasique	> 30	Hyperplasie	Normales
3a	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie légère
3b	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie modérée
3c	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie complète
4	Hypoplasique	> 30	Hypoplasie	Atrophie complète

# Marqueurs sérologiques : quelques précisions



Maladie cœliaque :

IgA anti-tTG + IgA totales (2% des CD ont un déficit en IgA)

*NR Lewis et al. Meta-analysis : Deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 2010*

Si déficit en IgA : IgG anti-tTG

-

Ac anti-tTG chez les enfants < 24 mois : faible sensibilité (67 à 83%)

□ IgA totaux bas

⇒ anti-DGP ?

Etude récente : association IgA anti-tTG + IgG anti-DGP : sensibilité de 84% et une spécificité de 100%.

HGNC ?

Ig anti TG, EMA sont négatifs

Un indice pour l'HGNC : Les IgG AGA (peu spécifiques) retrouvés dans 50% des cas HGNC (> pop. générale). Ils se normalisent sous RSG.

# Les Marqueurs



Table 3. Range of Sensitivity and Specificity and Use of Current Serologic Tests for Celiac Disease<sup>a</sup>

Serologic Study	%		Application in Clinical Practice
	Sensitivity	Specificity	
IgA tTG	73.9-100	77.8-100	First-line testing to screen for celiac disease <sup>b</sup>
IgG DGP	80.1-96.9	86.0-96.9	First-line testing for celiac disease in patients with IgA deficiency
IgA EMA	82.6-100	94.7-100	Second-line confirmatory test to screen for celiac disease
IgG tTG	12.6-99.3	86.3-100	Not recommended for routine use because of poor sensitivity compared with IgG DGP
IgA DGP	80.7-95.1	86.3-93.1	Not recommended for routine use because of poor sensitivity and specificity compared with IgA tTG and IgA EMA



# PAS de marqueur spécifique : enquête compliquée





*Nutrients* **2015**, *7*, 4966–4977; doi:10.3390/nu7064966

OPEN ACCESS




*nutrients*

ISSN 2072-6643

[www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)

*Article*

## **Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria**

STEP 1 Screening	STEP 2 Symptom response	STEP 3 Specific diagnosis
Clinical Examination	GFD for 6 weeks	DBPC
GCD for 6 weeks	Monitor for symptom response	Exposure to GFD + either [Gluten (x) or Placebo (y)] for 1 week
Serologic evaluation (wheat specific serum IgE, IgA-tTG, IgG-DGP, IgA-EMA) and histologic evaluation		1 week washout
Rule out CD and WA		Exposure to GFD + [Placebo(x) or Gluten (y)] for 1 week
		

**Figure 2 Proposed diagnostic algorithm for non-celiac gluten sensitivity.** GCD: Gluten containing diet; GFD: Gluten free diet; CD: Celiac disease.

STEP 1 Screening	STEP 2 Symptom response	STEP 3 Specific diagnosis
Clinical Examination	GFD for 6 weeks	DBPC
GCD for 6 weeks	Monitor for symptom response	Exposure to GFD + either [Gluten (x) or Placebo (y)] for 1 week
Serologic evaluation (wheat specific serum IgE, IgA-tTG, IgG-DGP, IgA-EMA) and histologic evaluation		1 week washout
Rule out CD and WA		Exposure to GFD + [Placebo(x) or Gluten (y)] for 1 week
6 weeks	6 weeks	3 weeks

**Figure 2 Proposed diagnostic algorithm for non-celiac gluten sensitivity.** GCD: Gluten containing diet; GFD: Gluten free diet; CD: Celiac disease.

# 1<sup>ère</sup> étape



Evaluation des symptômes par :  
GSRS modifiée

Valeur numérique : évaluation quantitative

⇒ 1 à 3 des principaux symptômes

⇒ Par une échelle NRS (Numerical Rating Scale)

⇒ Valeur donnée de 1 (légère) à 10 (sévère)

⇒ Aux semaines -2, -1 et 0

**Table 2.** Questionnaire used for Step 1 evaluation (the same items are evaluated during Step 2).

Intestinal Symptoms	Baseline	1 Week	2 Week	3 Week	4 Week	5 Week	6 Week
Abdominal pain or discomfort							
Heartburn							
Acid regurgitation							
Bloating							
Nausea and vomiting							
Borborygmus							
Abdominal distension							
Eructation							
Increased flatus							
Decreased passage of stools							
Increased passage of stools							
Loose stools							
Hard stools							
Urgent need for defecation							
Feeling of incomplete evacuation							
Extra-intestinal symptoms							
Dermatitis							
Headache							
Foggy mind							
Fatigue							
Numbness of the limbs							
Joint/muscle pains							
Fainting							
Oral/tongue lesions							
Other (specify)							

# La démarche diagnostique



Table 1. Diagnostic algorithm for non-celiac gluten sensitivity

STEP 1 Screening	STEP 2 Symptom response	STEP 3 Specific diagnosis
Clinical Examination	GFD for 6 weeks	DBPC
GCD for 6 weeks	Monitor for symptom response	Exposure to GFD + either [Gluten (x) or Placebo (y)] for 1 week
Serologic evaluation (wheat specific serum IgE, IgA-tTG, IgG-DGP, IgA-EMA) and histologic evaluation		1 week washout
Rule out CD and WA		Exposure to GFD + [Placebo(x) or Gluten (y)] for 1 week
6 weeks →	6 weeks →	3 weeks →

Figure 1. Diagnostic algorithm for non-celiac gluten sensitivity. GCD: Gluten containing diet; GFD: Gluten free diet; CD: Celiac disease.

Peu pratique en routine

Patients autodiagnostiqués

⇒ peu enclins à réintroduire le Gluten



RSG débuté (sous contrôle d'un diététicien)

Evaluation des symptômes :

- NRS initial au moins  3
- Evaluation hebdomadaire





### Evaluation de la réponse clinique :

Critères d'efficacité retenus :

⇒ Une diminution d'au moins 30% des symptômes.

Ou diminution d'au moins 30% d'un des symptômes sans aggravation des autres (arbitraire, à évaluer par des études à venir)

⇒ Au moins 50% du temps.

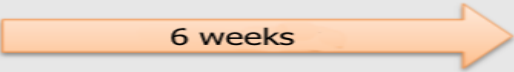


STEP 1 Screening	STEP 2 Symptom response	STEP 3 Specific diagnosis
Clinical Examination	GFD for 6 weeks	DBPC
GCD for 6 weeks	Monitor for symptom response	Exposure to GFD + either [Gluten (x) or Placebo (y)] for 1 week
Serologic evaluation (wheat specific serum IgE, IgA-tTG, IgG-DGP, IgA-EMA) and histologic evaluation		1 week washout
Rule out CD and WA		Exposure to GFD + [Placebo(x) or Gluten (y)] for 1 week
6 weeks 	6 weeks 	3 weeks 

Figure 2 Proposed diagnostic algorithm for non-celiac gluten sensitivity. GCD: Gluten containing diet; DBPC: double-blind, placebo-controlled trial; CD: celiac disease.

## 3<sup>ème</sup> étape : la confirmation



### La provocation au gluten :

- Basée sur une consommation quotidienne d'au moins 8 g de gluten.
- Contenu défini d'ATI (0,3g pour 8g de Gluten).
- Exempte de FODMAPs.

Gluten ou Placebo pendant au moins une semaine (> 1 semaine si symptômes fluctuants), suivie d'une semaine de sevrage, puis G/P pendant une autre semaine.

### Placebo doit être :

- ⇒ être indiscernable en apparence, texture et goût
- ⇒ être équilibré en fibres, glucides, lipides et si possible en protéines.
- ⇒ être exempt de FODMAP

# La démarche diagnostique



Double aveugle : DBPC

⇒ Stratégie recommandée dans les études cliniques,

**MAIS**

⇒ En pratique clinique : Irréalisable !

Car trop chère, chronophage

⇒ Simple aveugle : A envisager

⇒ Ouvert : le + souvent

Igbinedion SO *et al.* Non-celiac gluten sensitivity

STEP 1 Screening	STEP 2 Symptom response	STEP 3 Specific diagnosis
Clinical Examination	GFD for 6 weeks	DBPC
GCD for 6 weeks	Monitor for symptom response	Exposure to GFD + either [Gluten (x) or Placebo (y)] for 1 week
Serologic evaluation (wheat specific serum IgE, IgA-TTG, IgG-DGP, IgA-EMA) and histologic evaluation		1 week washout
Rule out CD and WA		Exposure to GFD + [Placebo(x) or Gluten (y)] for 1 week

Figure 2 Proposed diagnostic algorithm for non-celiac gluten sensitivity. GCD: Gluten celiac disease; GFD: Gluten free diet; DBPC: Double-blind, placebo-controlled.

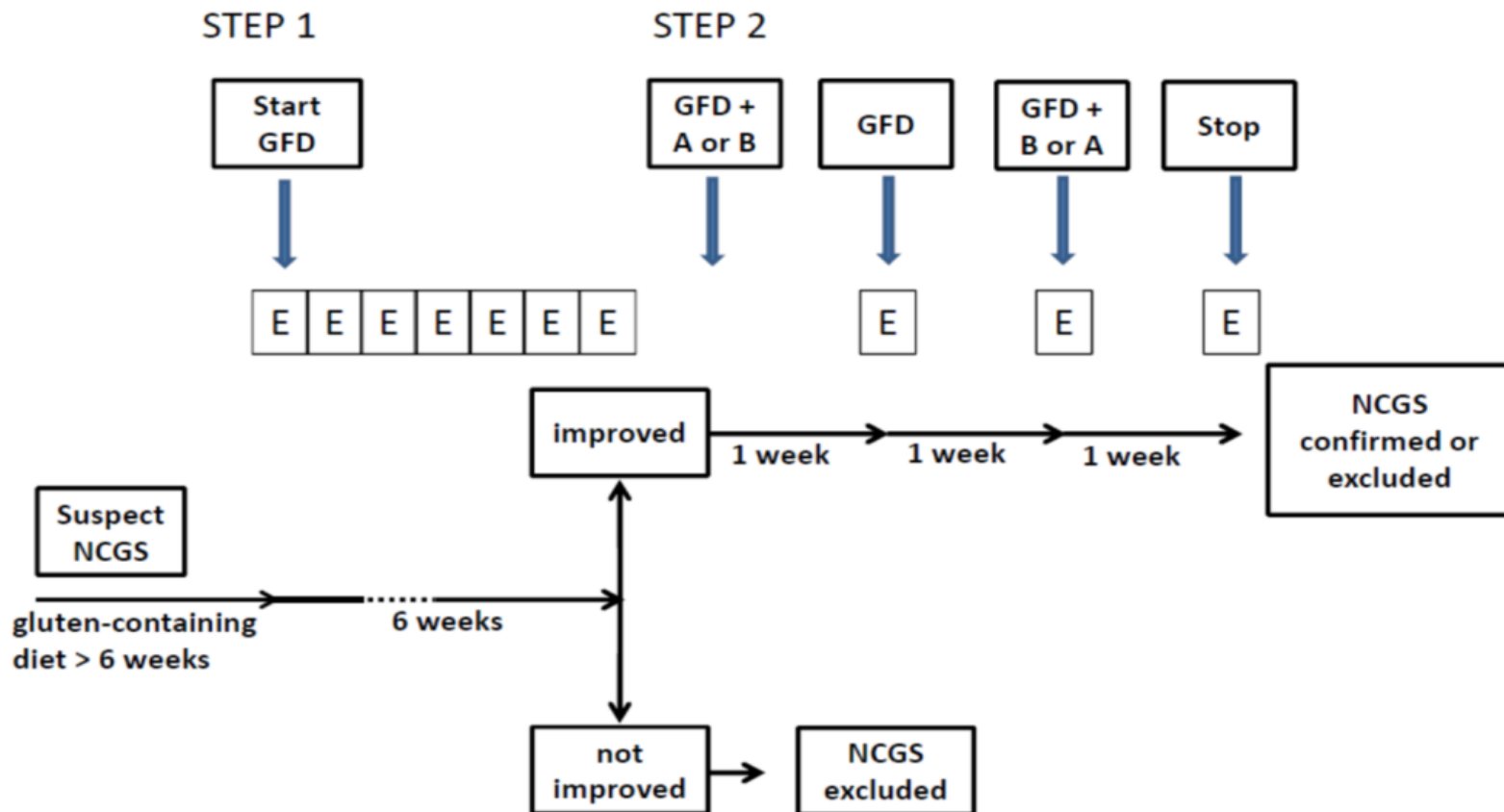




Re(?)Considérer :

- SII,
- Intolérance aux FODMAPS,
- Intolérance au lactose,
- Pullulation bactérienne.

## En résumé



# DBPC : résultats hétérogènes



**Table 1** Summary of double-blind placebo-controlled trials in non-coeliac patients with IBS symptoms and suspected gluten/wheat sensitivity

Study design	Inclusion criteria	Mode of administration of gluten/wheat (g/day)	Placebo	Duration of the trial	Results	P ref
Cross-over DBPC	Non-coeliac patients (n=6) with chronic diarrhoea, abdominal pain, bloating, rumbling, malaise, nausea, weight loss, recurrent mouth ulcerations. Improvement after GFD and worsening on gluten challenge. Mean average GFD at DBPC time: 46 months	Tomato soup supplemented with sachets made up of gluten-containing flour (20 g/day)	Tomato soup supplemented with gluten-free flour sachets	4 weeks with administration of sachets randomly through each day for the first 3 days of weeks 2 and 4	Significant worsening of overall intestinal symptoms for each patient in the week of gluten-containing flour administration vs the control week (p=0.0025)	Cooper et al <sup>62</sup>
Randomised DBPC	Patients with IBS (n=34) with symptoms fulfilling Rome III criteria. Improvement of symptoms after GFD for at least 6 weeks before DBPC	Gluten-free bread/muffin supplemented with carbohydrate-depleted wheat protein (16 g/day)	Gluten-free bread/muffin	6 weeks with daily administration of bread/muffin with or without wheat protein randomly	Significant worsening of overall symptoms (abdominal pain, bloating, satisfaction in stool consistency, tiredness) in patients with wheat protein ingestion vs those without wheat protein ingestion (p=0.047)	Biesiekierski et al <sup>63</sup>
Cross-over, randomised DBPC	Patients with IBS (n=276) with symptoms fulfilling Rome II criteria. Improvement of symptoms after GFD	Wheat flour-containing capsules (13 g/day)	Xylose-containing capsules	5 weeks with one type of capsules for 2 weeks, washout in the 3rd week and the other type of capsules in the 4th and 5th week	Significant worsening of overall intestinal symptoms in the weeks of wheat administration vs the weeks without wheat ingestion (p<0.0001)	Carroccio et al <sup>67</sup>
Cross-over randomised DBPC	Patients with suspected NCGS who fulfilled Rome III criteria for IBS (n=37) Improvement of symptoms after GFD for at least 6 weeks before DBPC	Food with high (16 g/day) or low content (2 g/day) of carbohydrate-depleted wheat protein	Gluten-free food with whey protein (16 g/day)	2-week-run-in period with a low-FODMAPs diet, then 1 week with high or low-gluten diet or placebo, followed by a 2-week washout before crossing over to the next diet	Significant improvement of overall intestinal symptoms during reduced FODMAP diet (p<0.0001) and significant but similar worsening on a diet with wheat protein or placebo—3 patients with wheat protein-specific response	Biesiekierski et al <sup>64</sup>
Cross-over randomised DBPC	Patients with suspected NCGS who fulfilled Rome III criteria for IBS (n=22)—subset of population as Biesiekierski et al <sup>63</sup>	Food with high content of carbohydrate-depleted wheat protein (16 g/day)	Gluten-free food with whey protein (16 g/day) or placebo	3 days with high gluten, whey protein or placebo diet with ≥3-day washout before crossing over to the next diet	Significant but similar worsening of abdominal symptoms in all dietary arms—no patient with specific wheat protein-mediated response. Specific increase in current feelings of depression in wheat protein arm (p=0.011)	Biesiekierski et al <sup>64</sup> ; Peters et al <sup>68</sup>
Cross-over randomised DBPC	Patients with suspected NCGS (n=61) with intestinal (IBS-like) and extra-intestinal symptoms	Capsules (4.375 g/day) containing purified gluten	Rice starch containing capsules	1 week with one type of capsules, 1 week washout before crossing over to another week with the other type of capsules	Significant worsening of overall symptoms after gluten ingestion vs placebo (p=0.034) (bloating, p=0.040, abdominal pain, p=0.047, foggy mind, p=0.019, depression, p=0.020, aphthous stomatitis, p=0.025) 3 patients with gluten-specific response	Di Sabatino et al <sup>65</sup>



# HGNC chez l'enfant ?



GILBERT DELAHAYE - MARCEL MARLIER

# martine

cuisine sans gluten



casterman



## **Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Challenging Diagnosis in Children with Abdominal Pain**

Frank M. Ruemmele

Décrit récemment chez l'enfant (2014) :

*Francavilla et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. J Pediatr. 2014*

Démarche diagnostique identique, difficile.

Particularités cliniques : Douleurs abdominales et diarrhée prédominant.

Symptômes extra intestinaux : peu décrits.

# Self-Reported Non-Celiac Wheat Sensitivity in High School Students: Demographic and Clinical Characteristics



555 Lycéens (≈17 ans) interrogés :

7 MC (1,26%)

17 (3%) suivraient un RSG

68 (12%) s'autodéclare « sensibles au Gluten »

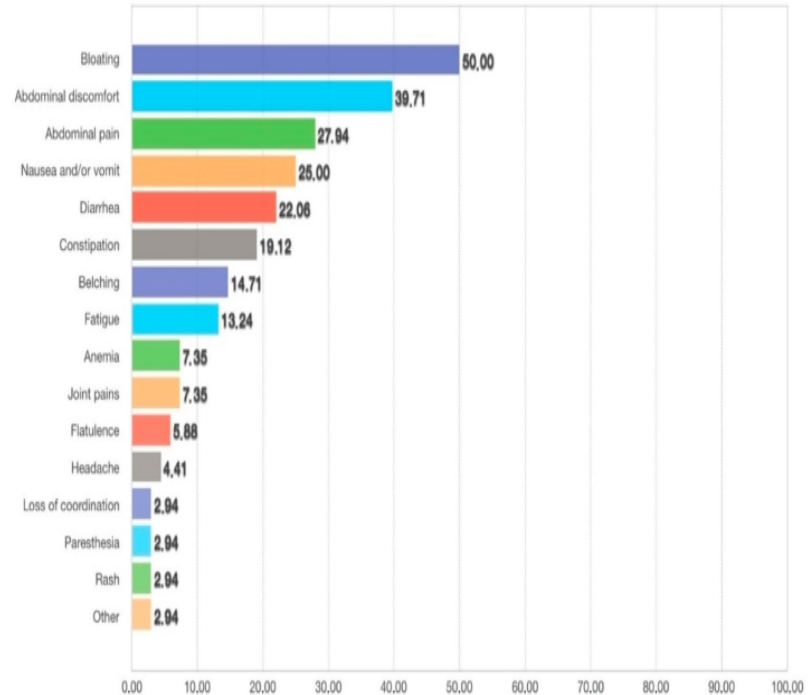
Dont :

⇒ 15 avaient déjà consulté pour cela

⇒ St 9 avait eu un bilan sérologique de MC

⇒ 30 (44%) avaient des symptômes du SII

Intestinal and extra-intestinal symptoms in self-reported gluten sensitivity





## **Pediatric Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Gluten-Related Disorder Treatment Center Experience.**

Camhi SS, Sangal K<sup>1</sup>, Kenyon V<sup>2</sup>, Lima R<sup>2</sup>, Fasano A, Leonard MM.



De Juillet 2013 - juin 2018 :

500 enfants identifiés avec des signes évocateurs d'HG(B)NC.

26 patients (5,2%) retenus comme HG(B)NC.

- »Abdominal pain (57.7%),
- »Bloating (53.9%),
- »Rash (53.9%),
- »Diarrhea/loose stool (42.3%)
- »Emotional/behavioral issues (42.3%)

ATCD personnels (61,5%) et familiaux (61,5%) de maladies allergiques.

⇒ *Terrain atopique ?*

# Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial for the Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Children

FrancaVilla, R, MD, PhD<sup>1</sup>; Cristofori, F, MD<sup>1</sup>; Verzillo, L, MD<sup>1</sup>; Gentile, A, MD<sup>1</sup>; Castellaneta, S, MD<sup>2</sup>; Polloni, C, MD<sup>3</sup>; Giorgio, V, MD<sup>4</sup>; Verduci, E, MD, PhD<sup>5</sup>; D'Angelo, E, MD<sup>6</sup>; Dellatte, S, MD<sup>7</sup>; Indrio, F, MD<sup>1</sup>

American Journal of Gastroenterology: [March 2018 - Volume 113 - Issue 3 - p 421–430](#)

1<sup>er</sup> DBPC chez l'enfant,

1114 enfants atteints de TFI +/- signes extradigestifs ont été évalués.

97% non en lien avec RCG. 36 enfants inclus,

⇒ 1<sup>ère</sup> phase : 2 semaines de RCG (5 améliorés)

⇒ 2<sup>ème</sup> phase : 2 semaines de RSG, ouvert (31 enfants, 3 non améliorés)

⇒ 3<sup>ème</sup> phase : DBPC

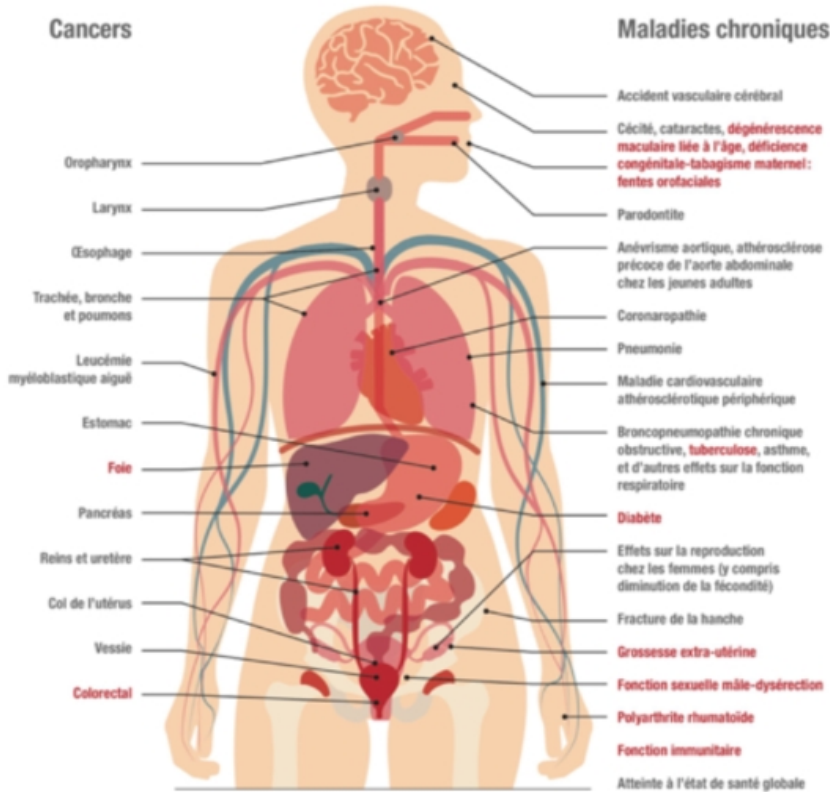
⇒ 2 semaines réintro Gluten/Placebo,

⇒ 1 semaine de sevrage (wash-out),

⇒ 2 semaines de cross over

⇒ 11 enfants /31 significativement améliorés par RSG.

# Elucider la Physiopathologie



Faut il être uniciste dans la physiopathologie de l'HGNC?

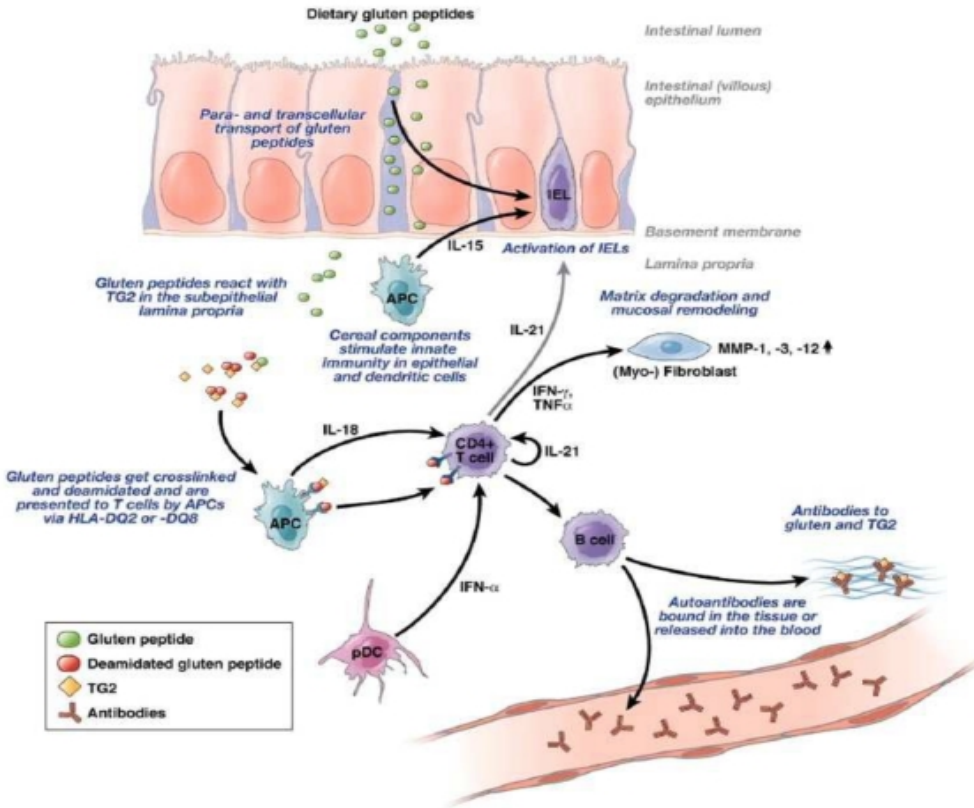
Regrouper tous les symptômes liés au gluten sous une maladie commune (HGNC)

=

Regrouper tous les symptômes liés au tabagisme sous une maladie commune, "maladie chronique liée au tabagisme » ?

Réponse proposée : regrouper dans les études DBPC, des patients présentant des symptômes identiques.

# Maladie cœliaque : réponse immunitaire adaptative et innée



Gliadine traverse épithélium intestinal

Désaminée par tTG2

Liaison aux HLA sur APC

Présentation aux lymphocytes T CD4+

Activation CD4+

Stimulation des Lc B

IFN $\gamma$  :

⇒ Inflammation

⇒ Atrophie villositaire

Ac anti tTG

Ac anti EMA

Réponse innée médiée par IL15 et IL 21





Loin d'être élucidée.

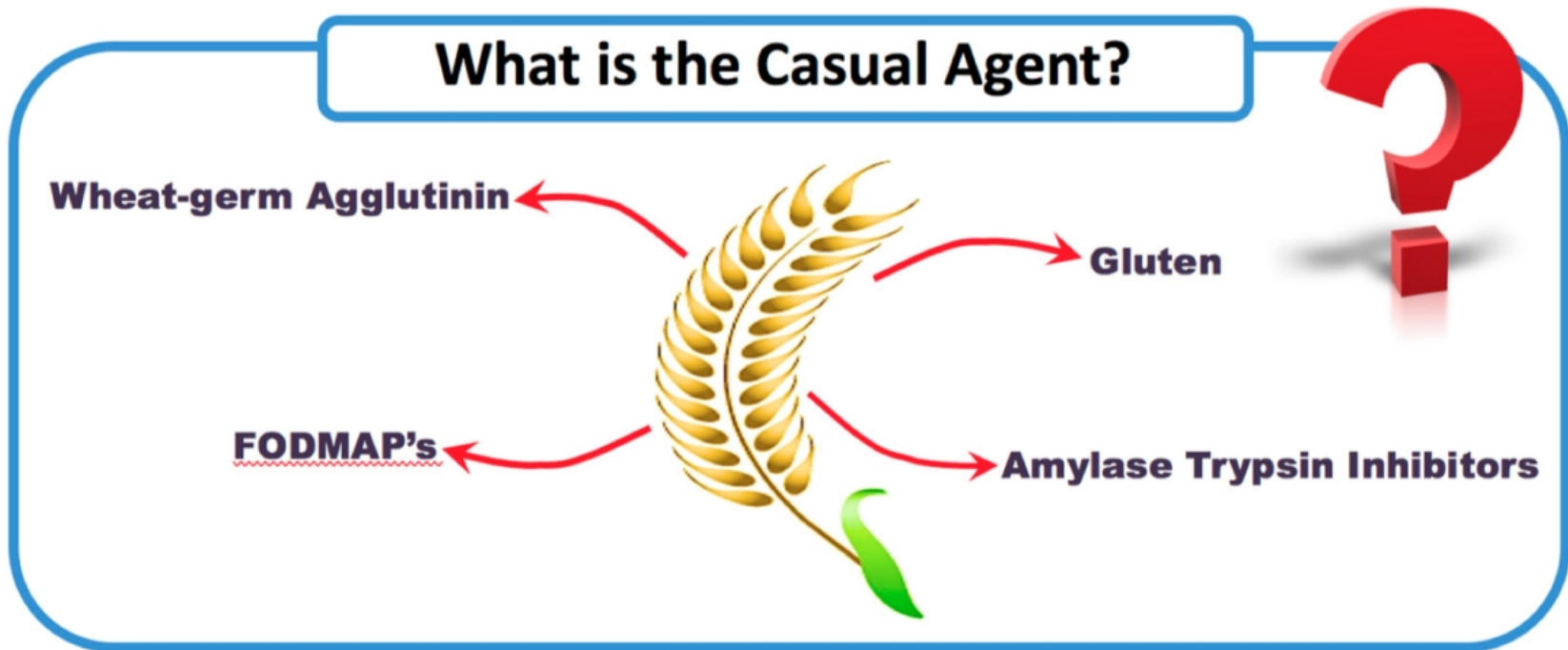
Le rôle principal joué par le gluten est encore sujet à controverse.

Le rôle d'autres agents issus du blé est discuté dans la physiopathologie de l'HG(B)NC :

- ATIs (*wheat amylase trypsin inhibitors*),
- WGA (*wheat germ agglutinin*),
- FODMAPS.

Trouble multifactoriel, probablement transitoire.

Personnes prédisposées génétiquement ? HLA DQ2/ DQ8 (> 50%)



Terminologie non définitive (Gluten? ATI? FODMAPs?)

# FODMAPs



FODMAP		Sources alimentaires les plus riches <sup>1</sup>
Oligosaccharides	Fructo-oligosaccharides (FOS) (fructanes)	blé, seigle, oignons, ail, artichauts
Oligosaccharides	Galacto-oligosaccharides (GOS)	légumineuses
Disaccharides	lactose	lait
Monosaccharides	glucose, fructose	miel, pommes, poires, melon d'eau, mangues
Polyols	sorbitol	pommes, poires, fruits à noyau, menthes et gomme sans sucre <sup>OP</sup>
Polyols	mannitol	champignons, chou-fleur, menthes et gomme sans sucre
Fermentescibles		

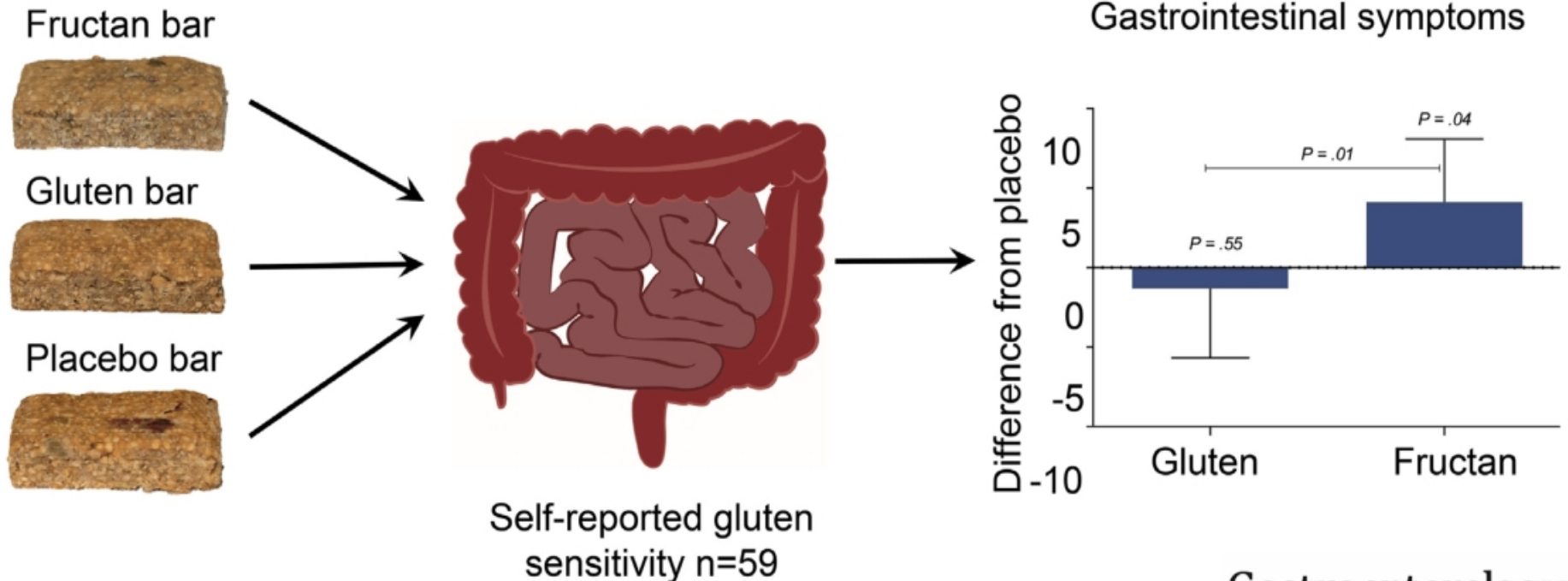




## Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity

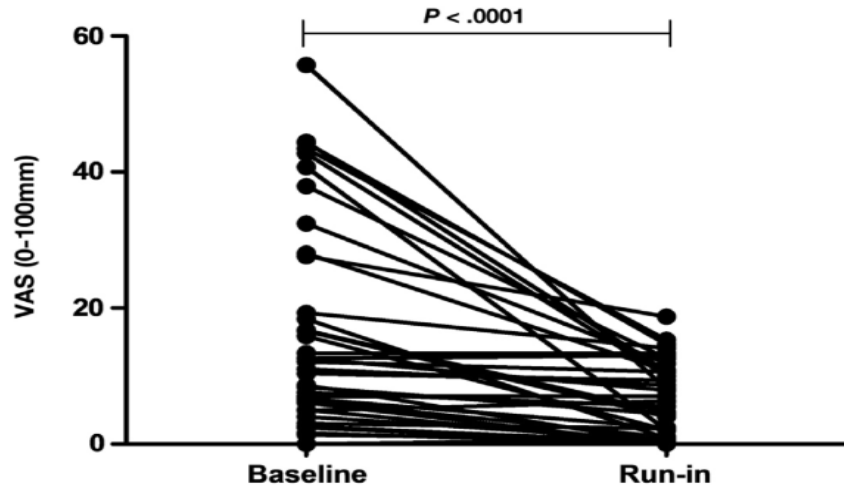


Gry I. Skodje,<sup>1,2,4</sup> Vikas K. Sarna,<sup>2,3</sup> Ingunn H. Minelle,<sup>4</sup> Kjersti L. Rolfsen,<sup>4</sup> Jane G. Muir,<sup>5</sup> Peter R. Gibson,<sup>5</sup> Marit B. Veierød,<sup>4,6</sup> Christine Henriksen,<sup>2,4</sup> and Knut E. A. Lundin<sup>2,3,7,8</sup>

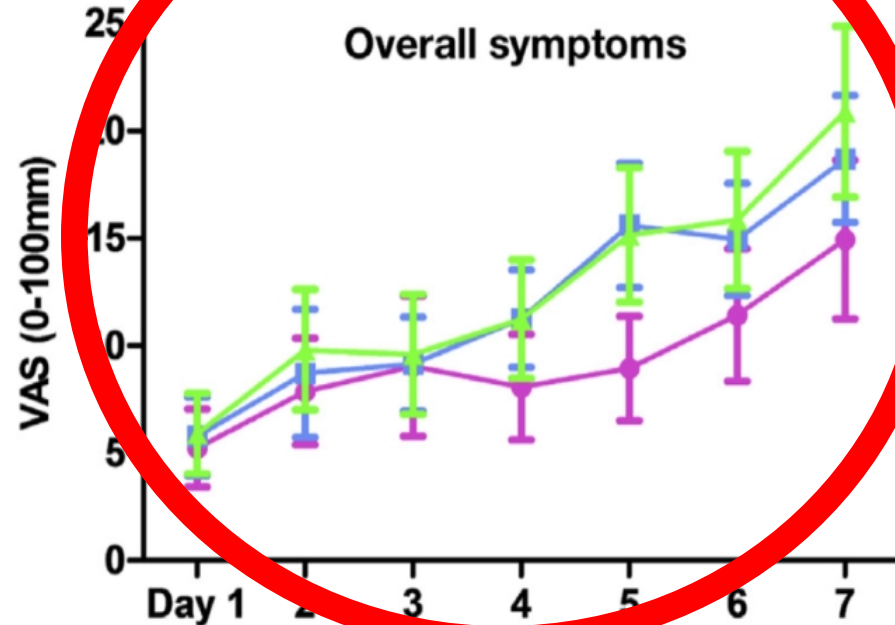


# No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates

JESSICA R. BIESIEKIERSKI,<sup>1,2</sup> SIMONE L. PETERS,<sup>2</sup> EVAN D. NEWNHAM,<sup>1</sup> OLIVIANA ROSELLA,<sup>2</sup> JANE G. MUIR,<sup>2</sup> and PETER R. GIBSON<sup>2</sup>



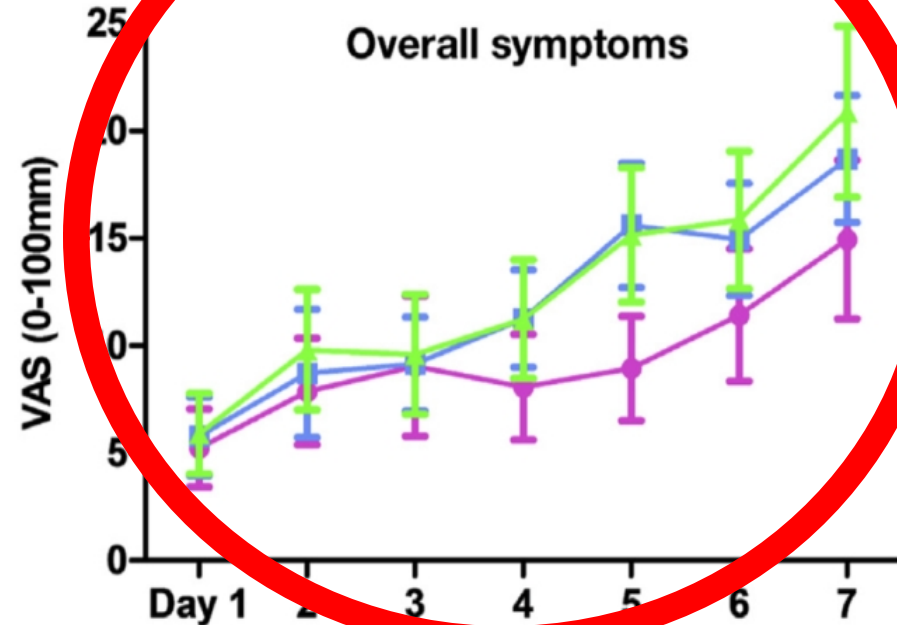
**Figure 1.** Individual responses in mean overall symptom severity score during the run-in period, where low FODMAP diet was commenced, compared with the baseline period, where participant's usual gluten-free diet was consumed during 7-day trial. Scores were significantly greater during the baseline period ( $P < .0001$ , Wilcoxon signed rank test).



# No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates

JESSICA R. BIESIEKIERSKI,<sup>1,2</sup> SIMONE L. PETERS,<sup>2</sup> EVAN D. NEWNHAM,<sup>1</sup> OLIVIANA ROSELLA,<sup>2</sup> JANE G. MUIR,<sup>2</sup> and PETER R. GIBSON<sup>2</sup>

*Fort effet Nocebo*





# La physiopathologie



## What is the Casual Agent?

Wheat-germ Agglutinin

Gluten

FODMAP's

Amylase Trypsin Inhibitors



Terminologie non définitive (Gluten? ATI? Autres?)





## Réponse immunitaire innée > adaptative :

- Augmentation des LIE / Biopsies intestinales des patients HGNC (Marsh I)
- Absence d'atrophie villositaire □ signe de la réponse immunitaire adaptative HLA déterminée
- Augmentation des PNE/ Biopsies duodénales (+/- coliques) des patients HGNC

Tally NJ, et al. Celiac Disease and Non Celiac Gluten or Wheat Sensitivity: The Risks and Benefits of diagnosis. *JAMA Intern Med* 2012;172:615-6.

Carroccio A, et al. Non Celiac Wheat Sensitivity diagnosed by double-blind placebo controlled challenge exploring a new entity. *Am.J.Gastroenterology* 2012

- Marqueurs d'une réponse immunitaire innée > adaptative. (TLR2 ↑)

Sapone, A. et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011, 9, doi:10.1186/1741-7015-9-23.

- Augmentation des taux d'IFN-γ et de la Heat Shock Protein 27 / RCG.

Brottveit, M et al, Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 842–850.





Perméabilité intestinale : augmentée ou diminuée ? Résultats controversés

⇩ de la perméabilité intestinale (expression élevée de claudin-4) :

*Vazquez-Roque MI, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. Gastroenterology 2013*

*Sapone A, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. BMC Med 2011;9:23.*

Une dysbiose intestinale influencerait l'orientation de la réponse immunitaire innée.

*Volta U, et al. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2017;11: 9-18*

*Uhde M, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. Gut 2016; 65: 1930-193*

# Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease

80 patients HG(B)NC (Critères de Salerne)

6 biopsies intestinales/patients (2 bulbaires/4 post bulbaires).

IgA anti EMA, tTG2, IgE blé, Prick test

Sérum de 20 des individus HGNC, avant et après 6 mois d'un RSG

Contrôles :

⇒ biopsies et sérologies de patients MC et sains sous RCG

⇒ 40 sérum de MC / 40 sérum de sujets sains.

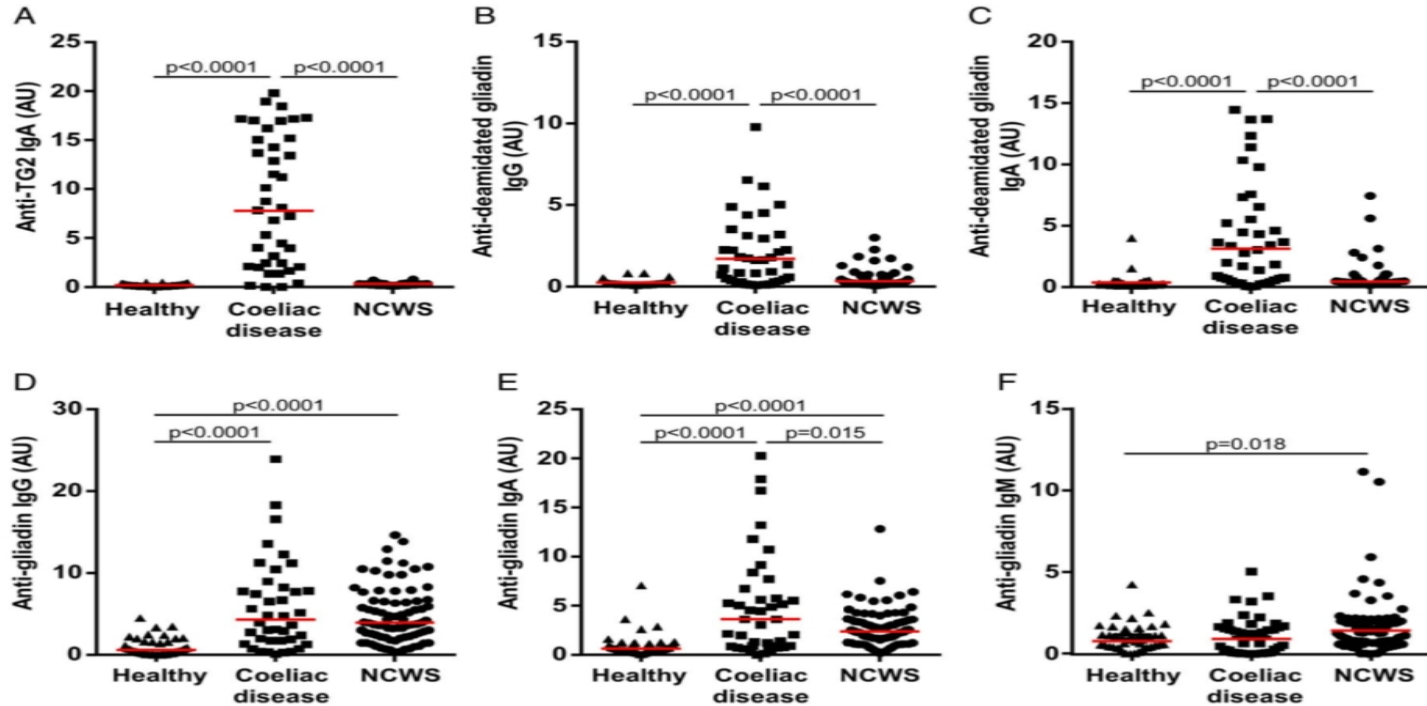
HLA DQ2 DQ8 : 26% Patients = pop. générale

Biopsies : 60% Marsh 0 / 40% Marsh 1



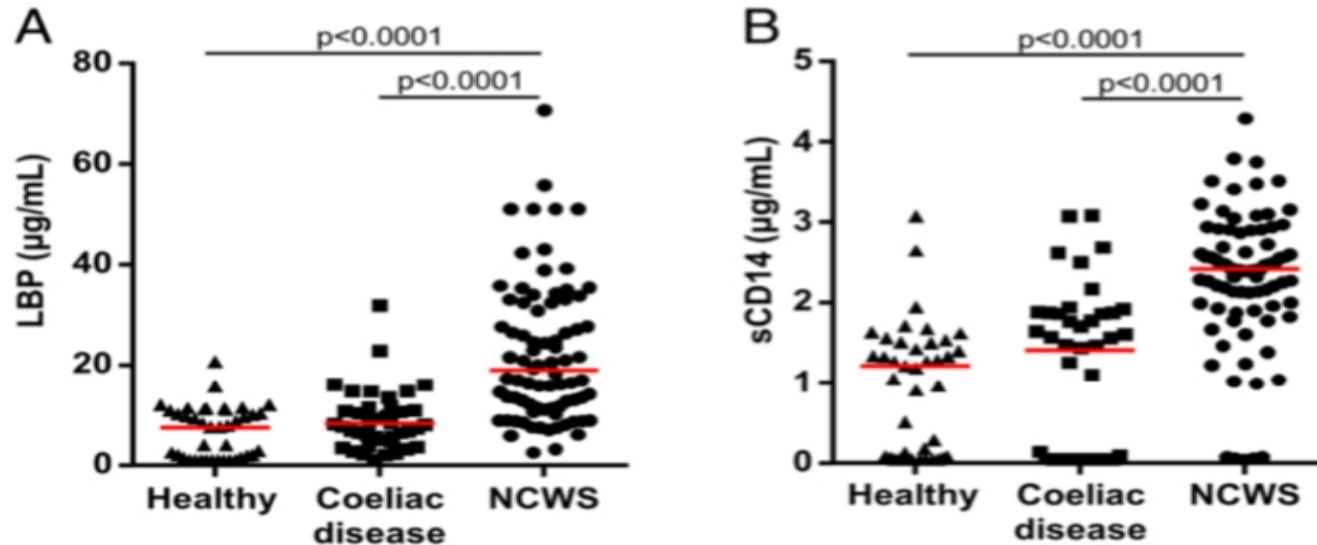
*Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. Gut 2016;65:1930–1937.*

# Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease



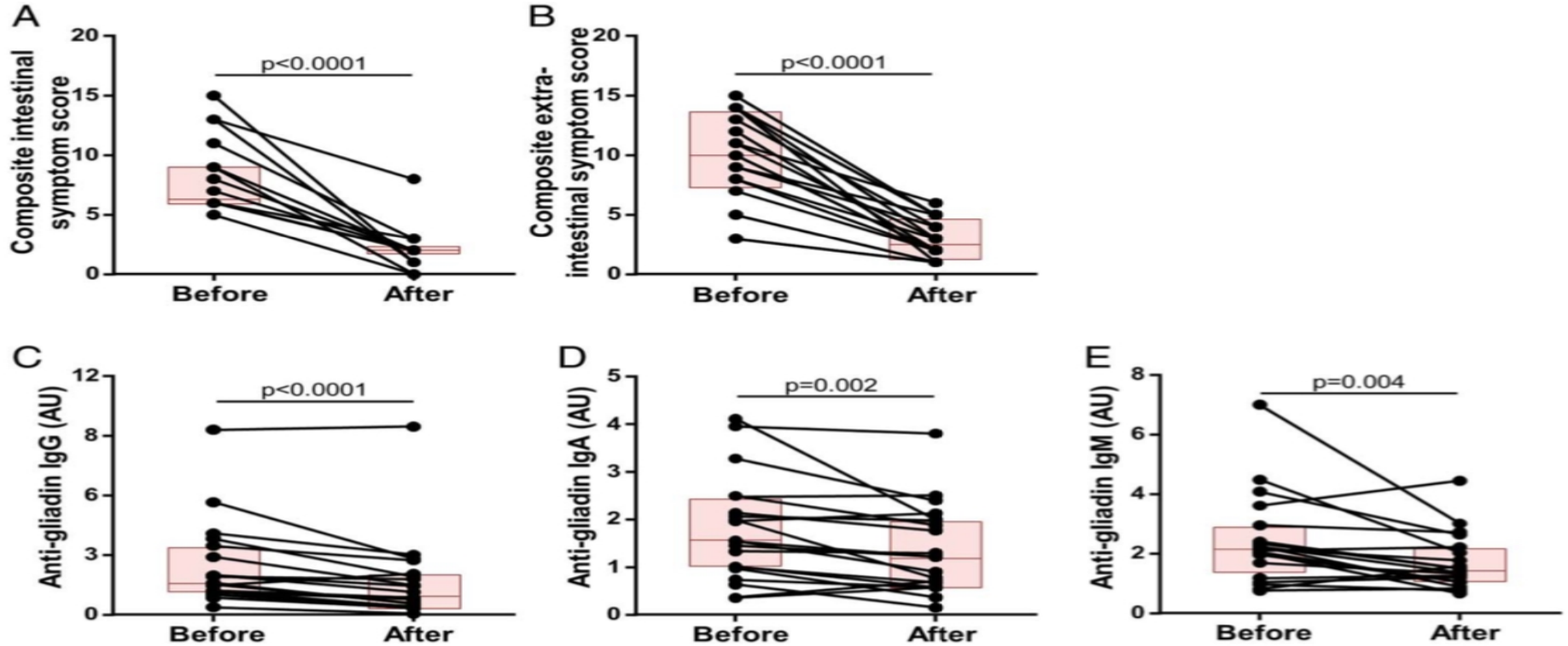
Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. *Gut* 2016;65:1930–1937.

# Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease



Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. *Gut* 2016;65:1930–1937.

# Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease



Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. *Gut* 2016;65:1930–1937.

# Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease

Augmentation significative des taux sériques de CD14s et de LBP,  
⇒ Marqueurs objectifs de l'activation immunitaire systémique : Ac aux antigènes microbiens, indiquant une activation immunitaire systémique;  
Barrière épithéliale endommagée : expression élevée de FABP2 en corrélation avec les réponses immunitaires systémiques aux produits bactériens,  
Probable translocation microbienne accrue  
Normalisation de ces anomalies sous RSG

*Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. Gut 2016;65:1930–1937.*



Profil dysbiotique particulier :

Diminution du nombre de Firmicutes producteurs de butyrate et / ou de Bifidobactéries,

⇒ conduisant à de faibles niveaux de butyrate intestinal.

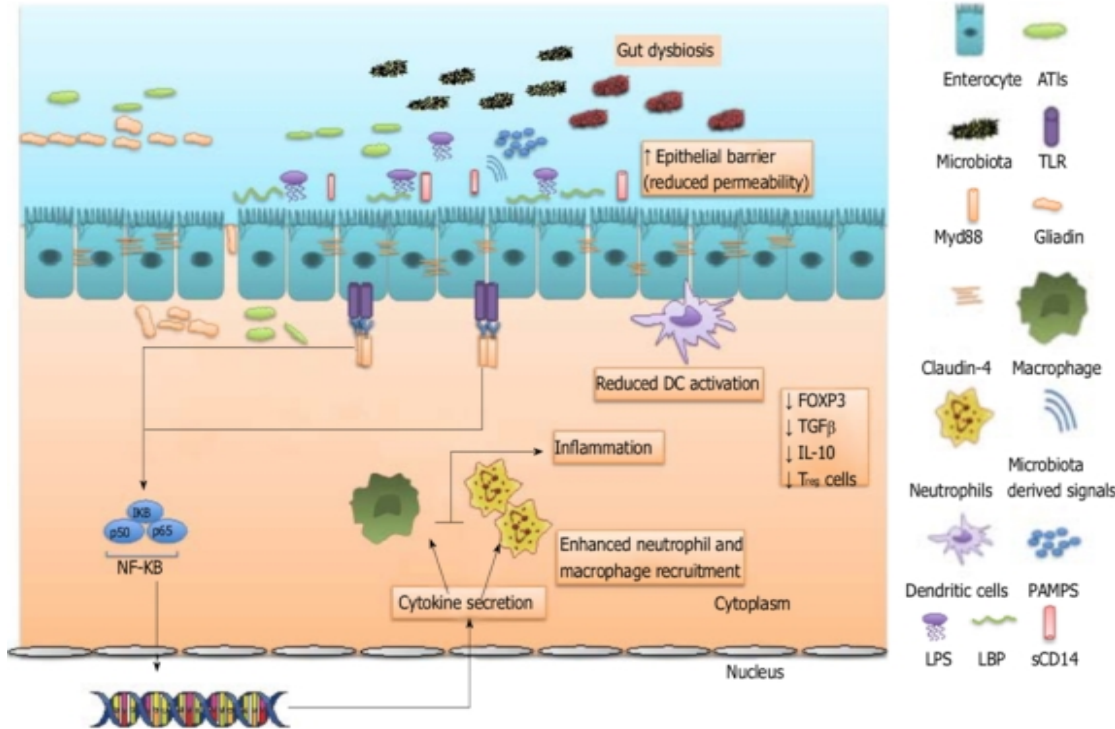
⇒ Au-delà d'un seuil critique, réaction en chaîne d'événements et de cercles vicieux

⇒ D'autres protagonistes tels que :

- LPS,
- La phosphatase alcaline intestinale (IAP),
- Les inhibiteurs de la trypsine d' $\alpha$ -amylase du blé (ATI). probablement transitoire et évitable,



# Dysbiose intestinale / Perméabilité intestinale



- Dysbiose intestinale
- LPS
- Production de LBP
- Activation du NF-KB
- Cytokines inflammatoires
- Recrutement de PNN/ Macrophages
- Expression réduite des Trég
- ⇩ FOXP3, TGFβ, IL-10

Samuel O Igbinedion, et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. WJG 2017





Europe : consommation en gluten serait de 10 à 15g/j

Van Overbeek FM et al. The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general Dutch population. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9(11):1097-9.



Le RSG est :

- ⇒ Nécessaire en cas de MC ou d'AB.
- ⇒ Répandu ( : 20% des américains; 5 à 12 millions de consommateurs en France).
- ⇒ En plein boum : Taux de croissance annuelle de 34% (2014).

Chiffre d'affaire de l'industrie « no glu »:

- ⇒ 1 milliard en 2014 à 4,3 milliards en 2015
- ⇒ Reflet de l'émergence de l'hypersensibilité au Gluten non cœliaque et d'un effet mode .



Régime contraignant, difficile à respecter

Multiplés pièges / erreurs involontaires.

Conséquences sociales, psychologiques, médicales (risque de carences notamment si associé à d'autres régimes d'exclusion).

### Risques :

- Déficit d'apports de fibres, de folate, de thiamine.
- Moindre apport de zinc, calcium, fer.
- Régime déséquilibré.
- Favoriser un trouble du comportement alimentaire.
- Méconnaître une vraie maladie cœliaque, si débuté avant de l'avoir exclue.

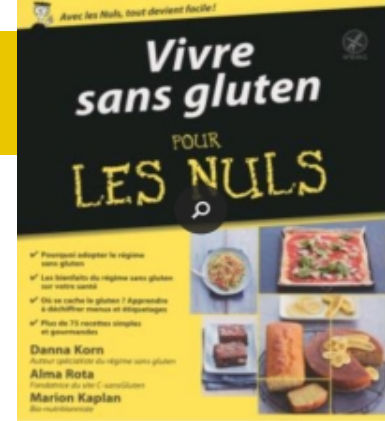
Meilleure information/accompagnement (diététicien, nutritionniste)

# Rôle des influenceurs

Les slogans :

- Perte de poids,
- Mieux être, Régime sain
- Gain de performance

⇒ **Pas de preuve scientifique**



## Conclusion : des questions, peu de réponses



### Réel enjeux des études à venir :

- ⇒ Définition universelle de l'HG(B)NC.
- ⇒ Préciser la terminologie. Quel agent(s?) causal ?
- ⇒ Elucider la physiopathologie.

Améliorer la qualité méthodologique des études (conférence de Salerno)

Isoler des biomarqueurs pour faciliter la démarche diagnostique.

- ⇒ Sérologiques (AGA ? Zonulin?)
- ⇒ Endoscopiques / Histologiques



## Traitement :

RSG est :

- à réserver aux pathologies (documentées) liées à l'ingestion de gluten.
- Accompagné par un diététicien expérimenté.

HG(B)NC :

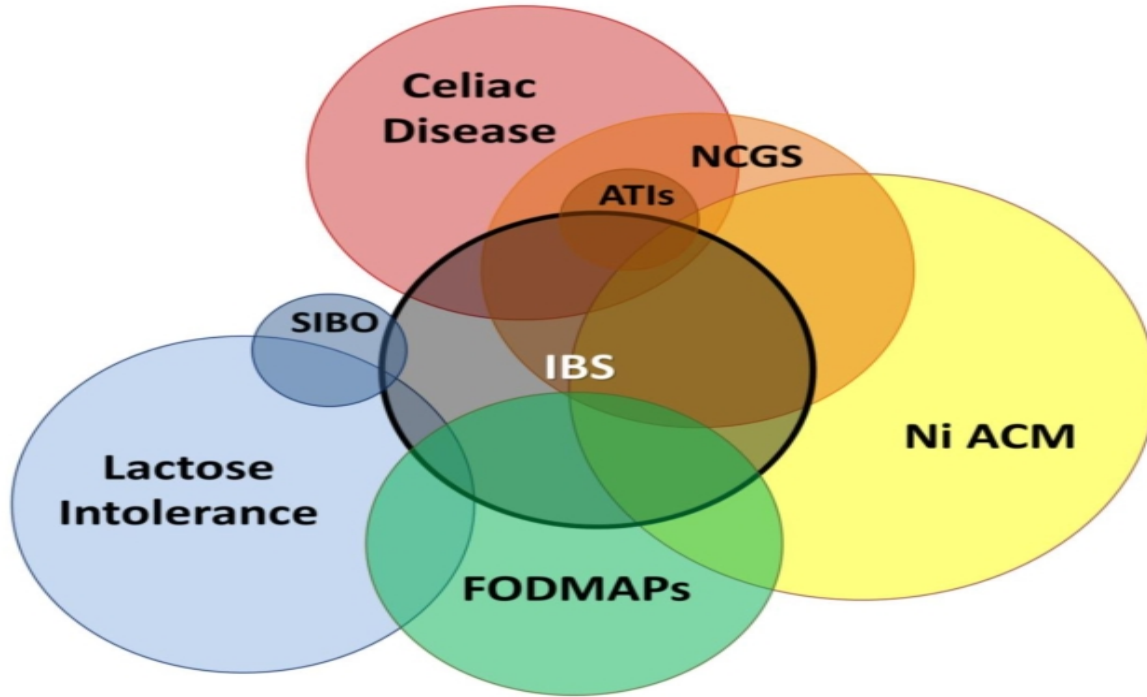
- RSG : Strict ? Combien de temps ?

⇒ RSG strict pendant 12 à 24 mois avant de retester la tolérance.

Autres voies thérapeutiques ? En cours d'étude

- ⇒ Enzyme pour favoriser la protéolyse gastrique du Gluten tel que l'ANPE (Aspergillus niger prolyl endoprotease).
- ⇒ L'utilisation d'autres espèces de blé (Triticum monococcum ssp.)
- ⇒ Probiotiques

# Confusion





Hétérogénéité des présentations cliniques, des études cliniques, absence de données comparables.

Absence de marqueurs diagnostiques fiables, reconnus.

Autodiagnostic fréquents sans démarche médicale appropriée.

Test d'exclusion – réintroduction : effet placebo – effet nocebo?

Absence de physiopathologie clairement établie.

Agent causal : Gluten? Blé ? FODMAP ? Maladie coeliaque séronégative ?



RSG : régime à la mode, marché en expansion mais absence d'accompagnement sanitaire et amalgame avec des régimes aberrants.



**Le temps ne fait rien à l'affaire .  
Quand on est con , on est con .**

Georges Brassens







*Merci de votre attention*

