Atelier M-At4-

Les hypersensibilités digestives non IgE médiées: du diagnostic à la prise en charge

CFA 26 avril 2017

Dr Audrey Martin-Blondel

Hôpital des Enfants CHU Toulouse

Cas clinique 1
Yohan, 16 mois

Antécédents personnels:
Naissance 3,2kg, allaitement maternel 4 mois, sevrage lait 1er âge
Diversification 8 mois
Croissance P/T -1DS

Antécédents familiaux: intestin irritable chez le père
Pas d'atopie

Il présente des troubles du transit depuis "toujours": RGO, vomissements post-prandiaux ou à distance, diarrhées non glairo-sanglantes, malgré traitement par IPP, lait AR

Yohan 16 mois

Une consultation allergologique en ville avait été effectuée:

APT positifs pour le blé et le lait

Prick tests alimentaires négatifs

Biologie standard (NFS, BES, hépatique, rénal) normal

1. Quel diagnostic évoquez-vous?

Yohan, 16-18 mois

Dans l'hypothèse d'une entéropathie allergique non IgE médiée au lait et au blé, un régime sans PLV (néocate) et sans gluten est proposé.

L'évolution est favorable avec disparition des diarrhées, et diminution des vomissements.

Puis apparaissent des refus alimentaires.

A 18 mois: hospitalisation pour GEA rotavirus

Au décours: cassure poids: -2DS

2. Quel bilan réaliseriez-vous?

Yohan, 16-18 mois

A 20 mois: bilan

croissance P/T: -1,5DS

Bilan clinique et paraclinique normal (RT, TODG, échographie abdominale, immunité, ATG, pas de malabsorption, chlore sudoral, bilan nutritionnel et métabolique)

Endoscopie à 22 mois: biopsies: pas d'atrophie villositaire, ni éosinophile

APT+ lait et blé

3. Que pensez-vous du bilan et quel diagnostic évoquez vous?

Yohan 2- 5 ans

A 20 mois: même diagnostic et poursuite régime sans PLV et sans gluten et enrichissement

Amélioration transitoire

Puis réintroduction progressive du lait mais modérée (100ml/j) et réapparition progressive de selles diarrhéeiques non glairo-sanglantes, gaz, météorisme abdominal, douleurs abdominales.

Yohan 2- 5 ans

A 20 mois: même diagnostic et poursuite régime sans PLV et sans gluten et enrichissement

Amélioration transitoire, puis réintroduction progressive du lait mais modérée (100ml/j) et réapparition progressive de selles diarrhéeiques non glairo-sanglantes, gaz, météorisme abdominal, douleurs abdominales.

Intensification cette année: douleurs abdominales avec réveils nocturnes, refus alimentaire, rares vomissements, hypoplasie de l'émail dentaire

L'éviction du gluten a été poursuivie car à chaque essai de réintroduction: intensification des signes digestifs.

Yohan 2- 5 ans

A 20 mois: même diagnostic et poursuite régime sans PLV et sans gluten et enrichissement

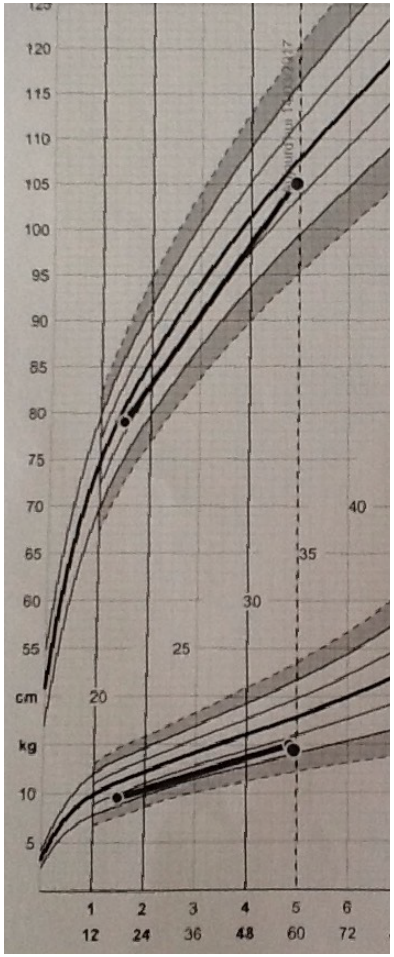
Amélioration transitoire, puis réintroduction progressive du lait mais modérée (100ml/j) et réapparition progressive de selles diarrhéeiques non glairo-sanglantes, gaz, météorisme abdominal, douleurs abdominales.

Intensification cette année: douleurs abdominales avec réveils nocturnes, refus alimentaire, rares vomissements, hypoplasie de l'émail dentaire

L'éviction du gluten a été poursuivie car à chaque essai de réintroduction: intensification des signes digestifs.

4.Un avis allergologique vous est demandé. Prévoyez vous un bilan, si oui lequel?

Yohan 5 ans

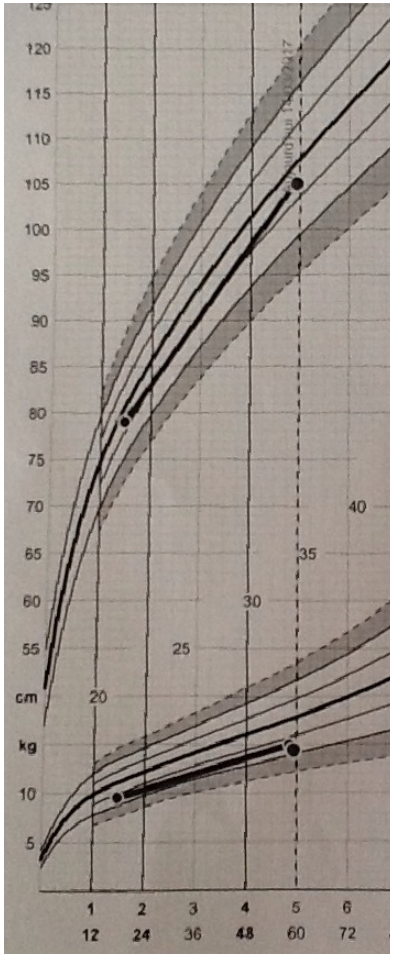


Croissance régulière: poids -1,5DS, Taille -0,5DS

- clinique: météorisme abdominal
- Echographie abdominale normale
- Carnet de recueil diététique: erreur de régime: apports caloriques insuffisants, sans gluten
- Bilan nutrionnel, immunitaire et auto-immunité normal sous régime sans gluten
- Refus de réintroduire le gluten: HLA DQ2/8 négatif
- Endoscopie digestive haute normale

5. Quel diagnostic évoquez-vous?

Yohan 5 ans



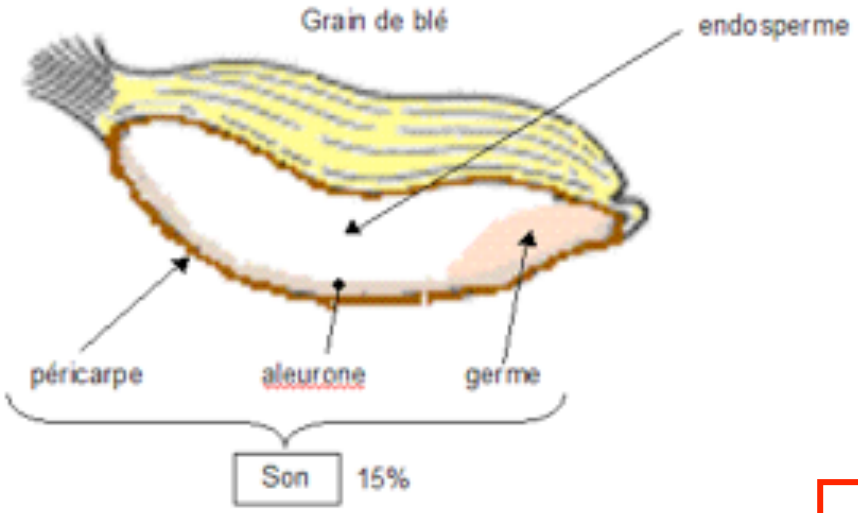
Croissance régulière: poids -1,5DS, Taille -0,5DS

- clinique: météorisme abdominal
- Echographie abdominale normale
- Carnet de recueil diététique: erreur de régime: apports caloriques insuffisants, sans gluten
- Bilan nutrionnel, immunitaire et auto-immunité normal sous régime sans gluten
- Refus de réintroduire le gluten: HLA DQ2/8 négatif
- Endoscopie digestive haute normale

5. Quel diagnostic évoquez-vous?

Hypersensibilité au gluten non coeliaque, troubles fonctionnels associés (intestin/côlon irritable)

Composition du grain de blé



farine 85%

amidon 70-75%

fécule, sirop..

Protéines 10-15% → isolats, hydrolysats

80% Prolamines
protéines de réserve
riches en proline et
glutamines

20% protéines de structure et fonction
Albumines et globulines

réactions croisées

prolamines
Orge, seigle

50% Gliadines
monomériques
H2O/Eth

50% Gluténines
polymériques
Détergents

Albumines
H2O

globulines
sol salines

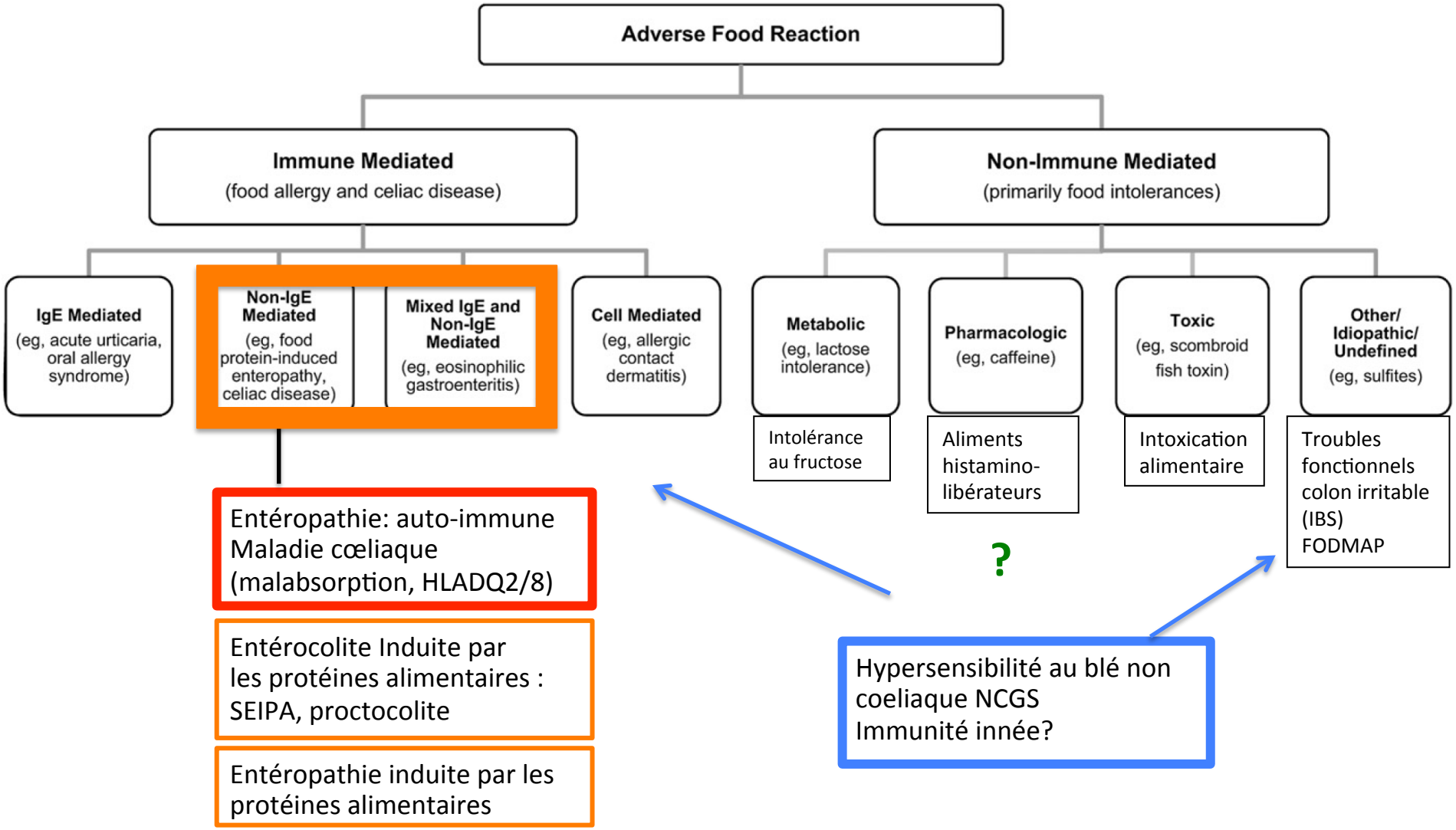
alpha-gliadine
beta-gliadine
gamma-gliadine
omega-5- gliadine
slow omega gliadine

HMW
LMW glutenines

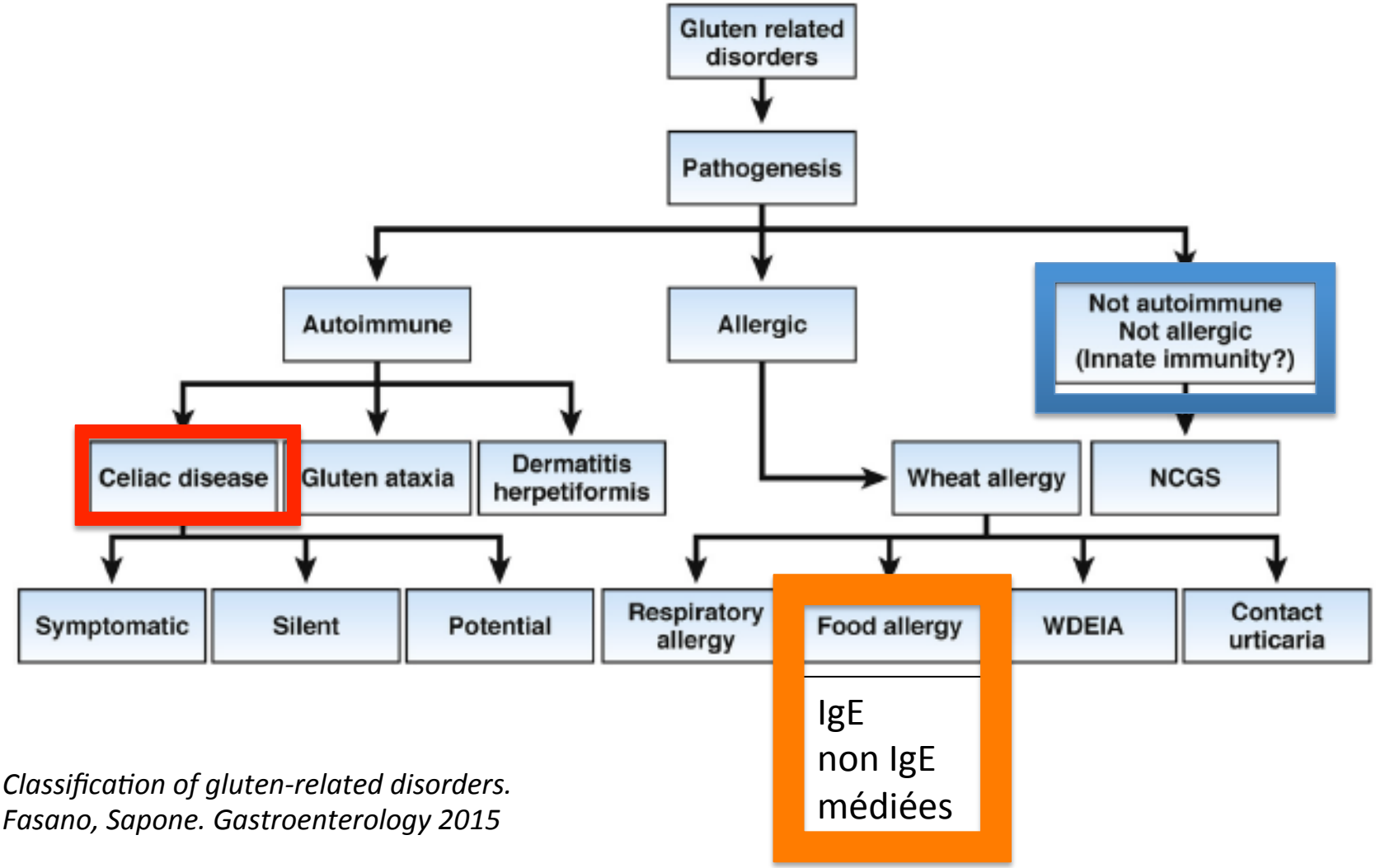
Alpha-Amylase
trypsine
Inhibiteur
LTP

Hypersensiblités alimentaires

(Boyce adapté de Johanson. Jaci 2010)



Désordres liés au gluten



Classification of gluten-related disorders.
Fasano, Sapone. Gastroenterology 2015

Hypersensibilité (HS) au gluten non coéliaque (NCGS)

- Epidémiologie
  - ✓ 5% NZ *(tanpowpong 2012)*
  - ✓ 0,55% *(Digiacomo USA prev NHNES 2013)*
  - ✓ 28% (TPO) *(Breckan scand J GE 2012)*

- **Rôle de l'immunité innée?**

Blés de culture moderne seraient plus riches en Amylase Trypsine Inhibiteur (ATI): protéines inhibant les enzymes (contre l'amidon: amylase, contre les protéines: trypsine)

Interaction ATI et TLR4 des macrophages et cellules dendritiques: relargage cytokines inflammatoires

Potentialisation HLA (prédisposition génatiuqe?)?

HLA DQ2/8: 50%

- **Sous-entité du côlon irritable?**

Fasano. Gastroenterology 2015
Aziz. Nature Reviews 2015

Hypersensibilité (HS) au gluten non coéliaque (NCGS)

<u>Présentation clinique:</u>

Apparition quelques heures ou jours après consommation de gluten de:

•symptômes gastro-intestinaux:
Douleurs, ballonnements, gaz, troubles du transit, diarrhée chronique

•symptômes systémiques:
Céphalées, asthénie, myalgies, troubles de l'humeur, confusion, déficit de l'attention, piccotement, engourdissement des extrêmités

Croissance normale

Fasano. Gastroenterology 2015
Aziz. Nature Reviews 2015

Hypersensibilité (HS) au gluten non coeliaque (NCGS)

- **Diagnostic d'exclusion**:
  Après avoir éliminé une allergie au blé, maladie coeliaque et autres causes de troubles fonctionnels intestinaux

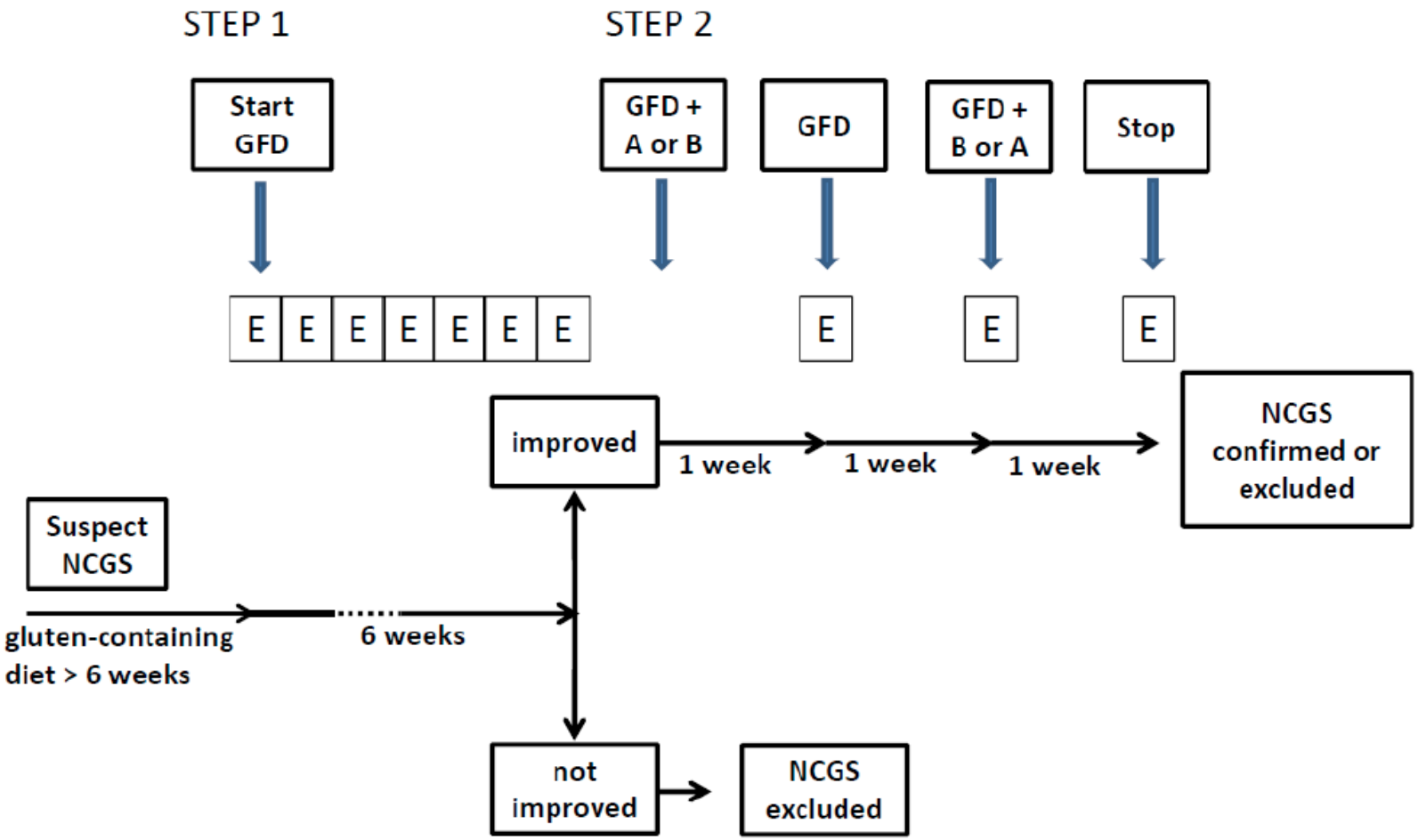
- Pas de critère diagnostique sérologique ou histopathologique

- Efficacité du régime d'exclusion

- Confusion des FODMAP's: Fermentable oligo di monosaccharides and polyols (fructanes des céréales, légumineuses, laitages,fuits, sucres...), probable rôle inducteur dans le syndrome de l'intestin irritable

Biesiekierski. Gluten causes GI symptoms in subjects without CD: double blind rand plac cont trial. Am J Gastroenterol 2011;106:508

Critères de Salerne



Catassi. Diagnosis of NCGS: the Salerno experts' criteria. Nutrients 2015,7,4966

Troubles fonctionnels type côlon irritable

- Forte prévalence

22 à 48% chez les enfants de 4 à 18 ans en cs de gastro

0,2% MT (Rasquin 2006)

- Critères conférence de Rome

Inconfort ou douleur abdominale

Accélération du transit ou constipation

Modification de la forme ou de l'apparence des selles

D'évolution chronique

Score de qualité de vie diminué, absentéisme scolaire

Troubles fonctionnels type côlon irritable

Physiopathologie: mécanismes intriqués, peu prouvés

- Facteurs locaux: dysmobilité intestinale, hypersensibilité viscérale, inflammation locale, altération du microbiote intestinal (pullulation bactérienne)
- Facteurs généraux: prédisposition génétique
- Environnement, agressions physiques, psychologiques

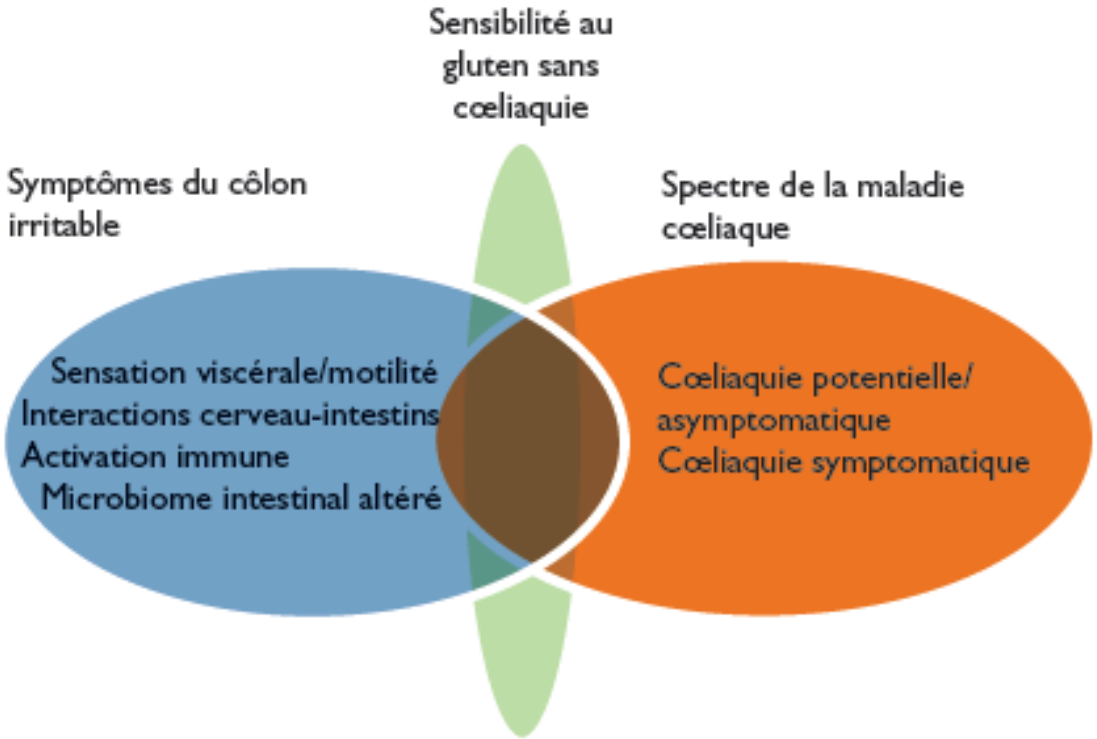
- Intrication intolérance au lactose, allergies alimentaires

Troubles fonctionnels type côlon irritable

- Zone de recouvrement « overlap » entre côlon irritable et HSGNC (Makharia Nutrients 2015)

- Rôle de l'alimentation mal compris: suppression des aliments riches en graisses FODMAP et/ou du gluten

- Pas d'indication de bilan à la recherche des IgG alimentaires



Maître S. Rev med suisse 2014;10:846-53
Traduit de Boettcher Am J Gastro 2013

Cas clinique 6
Ambre 5 ans

<u>Antécédents:</u>

Episodes sifflants viro-induits

Croissance P-2DS, T-1DS, douleurs abdominales vagues, non spécifiques récurrentes

Hospitalisation à 5 ans: **asthme aigu grave, « near fatal asthma » type « Brittle asthma** », arrêt cardio-respiratoire, 2 aller-retour en réanimation à chaque décroissance des bronchodilatateurs.

Bilan: hyper éosinophilie, IgE totales à peine augmentées

RT distension thoracique

Revue à 1 mois de la sortie avec bilan complet d'asthme sévère

1. Explorez-vous ces douleurs abdominales? si oui, comment?

Ambre 5-7 ans

TCA usuels et alimentaires négatifs, IgE spécifiques (lait, œuf, blé, arachide négatives)

pH-métrie: RGO acide

TOGD: malposition cardio-tubérositaire

Echographie abdominale normale

Mise sous IPP

Ambre 5-7 ans

TCA usuels et alimentaires négatifs, IgE spécifiques (lait, œuf, blé, arachide négatives)

pH-métrie: RGO acide

TOGD: malposition cardio-tubérositaire

Echographie abdominale normale

Mise sous IPP

Contrôle à 7 ans: asthme contrôlé, persistance des douleurs abdominales récurrentes

pH-métrie: index de reflux normal, mais mauvaise clairance oesophagienne

TOGD empreinte œsophagienne droite (TDM APC normal)

Ambre 5-7 ans

TCA usuels et alimentaires négatifs, IgE spécifiques (lait, œuf, blé, arachide négatives)

pH-métrie: RGO acide

TOGD: malposition cardio-tubérositaire, échographie abdominale normale

Mise sous IPP

Contrôle à 7 ans: asthme contrôlé, persistance des douleurs abdominales récurrentes

pH-métrie: index de reflux normal, mais mauvaise clairance oesophagienne

TOGD empreinte œsophagienne droite (TDM APC normal)

2. Prévoyez vous d'autres examens?

Ambre 7 ans

Endoscopie digestive: œsophagite à éosinophiles

3. Quel traitement de première intention?

Ambre 7 ans

Endoscopie digestive: œsophagite à éosinophiles

3. Quel traitement de première intention?

Corticothérapie déglutie

Budesonide visqueux (1mg/2ml dans 5g de sucralose)

0,5mg x2/J

Ambre 7 ans

4. prévoyez vous un contrôle et comment?

Ambre 7 ans

4. prévoyez vous un contrôle et comment?

oui, idéalement entre 4 et 12 semaines après le début du traitement:
clinique et endoscopique

Ambre 7 ans

Mais une nouvelle exacerbation d'asthme aigu grave décale le contrôle endoscopique à 6 mois, alors qu'un traitement par Omalizumab est débuté depuis 3 mois, associé aux IPP et à la corticothérapie déglutie.

Endoscopie de contrôle à 6 mois: persistance OE

5. Un avis allergologique vous est demandé…

Ambre 7 ans

Mais une nouvelle exacerbation d'asthme aigu grave décale le contrôle endoscopique à 6 mois, alors qu'un traitement par Omalizumab est débuté depuis 3 mois, associé aux IPP et à la corticothérapie déglutie.

Endoscopie de contrôle à 6 mois: persistance OE

5. Un avis allergologique vous est demandé

APT lait et soja+,

TCA négatifs

puce ISAC négative

6. Quelle prise en charge thérapeutique proposez vous?

Ambre 8 ans

Régime sans lait ni soja

Corticothérapie déglutie: Budesonide visqueux (1mg/2ml dans 5g sucralose) 0,5mg x2/j

IPP

Contrôle à 3 mois: endoscopie digestive normalisée

7. Maintenez-vous le régime, et le traitement médicamenteux?

Ambre 8-10 ans

Diminution corticothérapie déglutie à dose minimale efficace et reintroduction soja puis lait/6 semaines.

Ambre 8-10 ans

Diminution corticothérapie déglutie à dose minimale efficace et reintroduction soja puis lait/6 semaines.

La corticothérapie déglutie est arrêtée, mais le régime est poursuivi par crainte parentale.

Ambre 8-10 ans

Diminution corticothérapie déglutie à dose minimale efficace et reintroduction soja puis lait/6 semaines.

La corticothérapie déglutie est arrêtée, mais le régime est poursuivi par crainte parentale.

9 ans: nouvel épisode d'asthme aigu grave avec passage long en réanimation, VAC sur arrêt respiratoire.

Bilan à 6 mois: endoscopie toujours normale: réintroduction lait puis soja

Ambre 8-10 ans

A 10 ans, asthme contrôlé sous corticothérapie inhalée, B2LDA, montelukast, IPP et Omalizumab: **sensation de dysphagie sans blocage alimentaire**, croissance régulière (P -1,5DS)

8. Votre hypothèse?

Ambre 8-10 ans

A 10 ans, asthme contrôlé sous corticothérapie inhalée, B2LDA, montelukast, IPP et Omalizumab: **sensation de dysphagie sans blocage alimentaire**, croissance régulière (P -1,5DS)

8. Votre hypothèse?

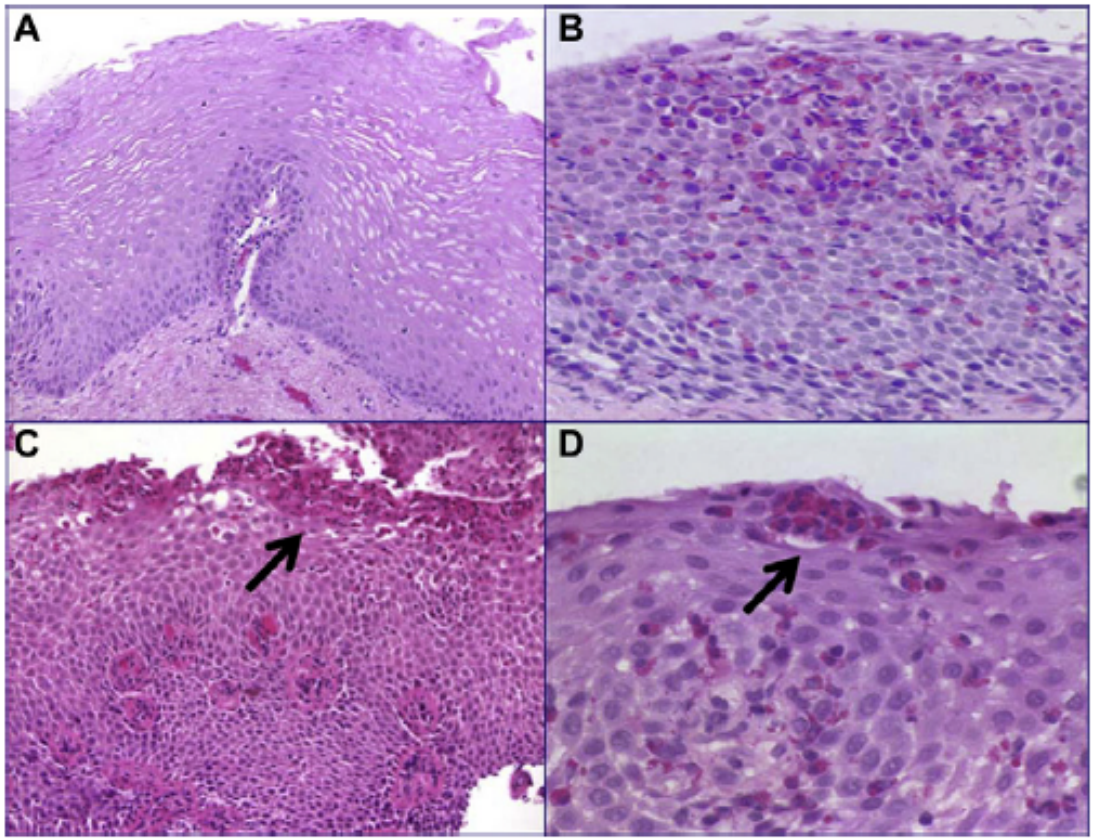
Rechute OE confirmée par l'endoscopie

Remise sous régime sans lait ni soja.

Oesophagite à éosinophiles: entité clinico-histologique

Infiltration de l'oesophage par des éosinophiles ≥ 15/ champ (FGx40) dans ≥ 1 biopsie

et/ou
présence de
micro-abcès à Eo
ou de granules Eo
extracellulaires



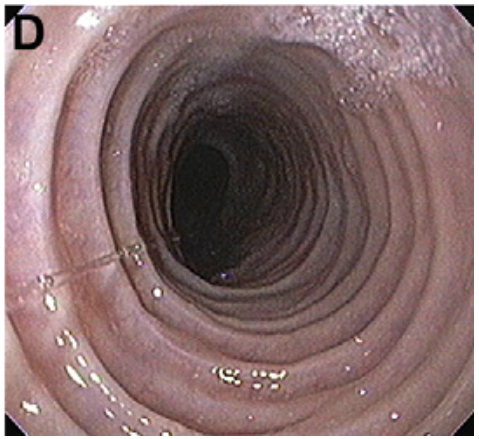
Liacouras jaci 2011;128:3-20

FIG 1. Histology of the esophagus (mucosal biopsy specimens). **A,** Normal esophagus. **B,** EoE **C,** EoE, superficial layering of surface eosinophils *(arrow)*. **D,** EoE, microabscess *(arrow)*.

Oesophagite à éosinophiles: entité clinico-histologique

<u>Aspect endoscopique</u>
normal dans 10-30% cas
Biopsies étagées dans l'oesophage et GD

- sillons longitudinaux,
- aspect pseudo-trachéal
- dépôts blanchâtres
- sténose parfois infranchissable
- décollement muqueux



Pathologies associées à un infiltrat oesophagien à Eo

- RGO
- Oesophagite à éosinophiles
- Gastro-enteropathies à éosinophiles
- Maladie coeliaque
- Maladie de Crohn
- Infection
- Syndrome d'hyperéosinophilie
- Achalasie
- Hypersensibilité médicamenteuse
- Vascularite
- Pemphigus vulgaire
- Pathologie du tissus conjonctif
- Syndrome d'hamartomes par mutation PTEN
- GVH

Liacouras jaci 2011;128:3-20

Oesophagite à éosinophiles: clinique

Symptômes:

variables selon l'âge

peu spécifiques chez l'enfant

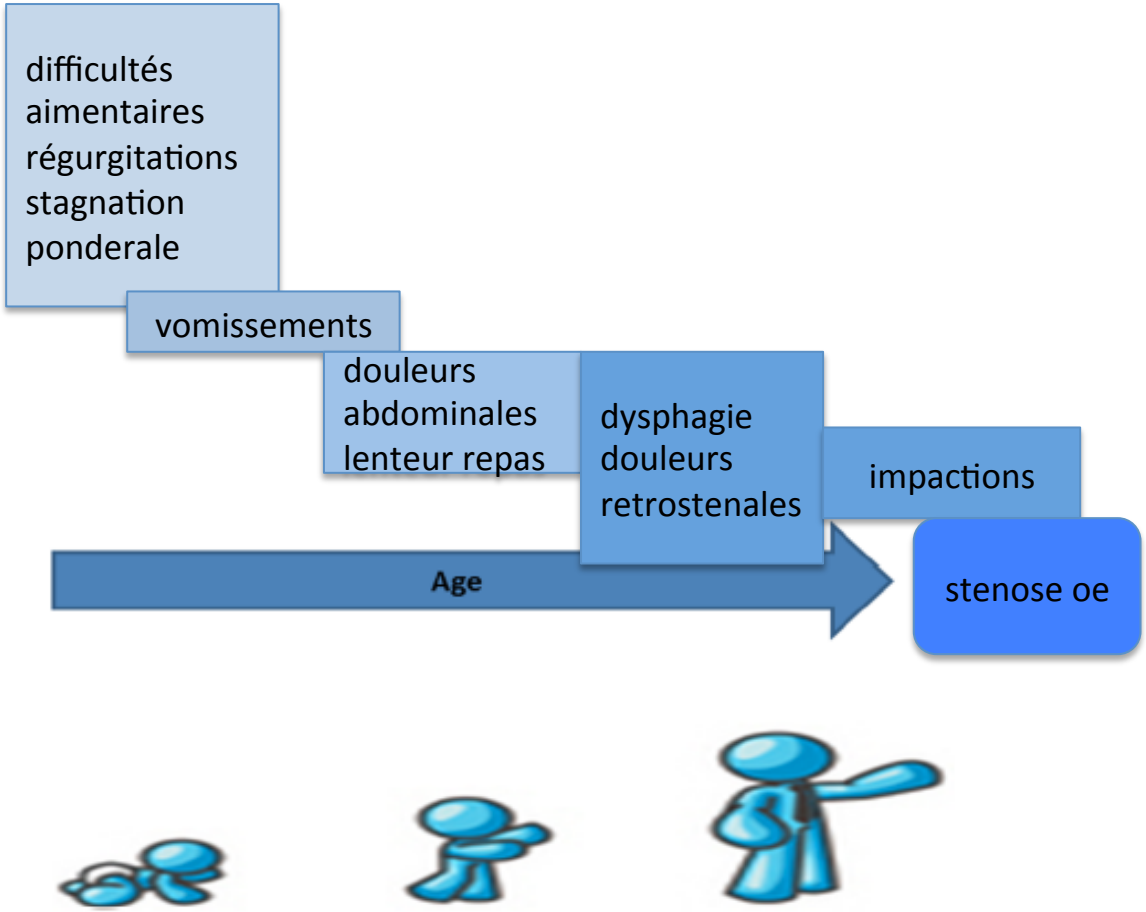
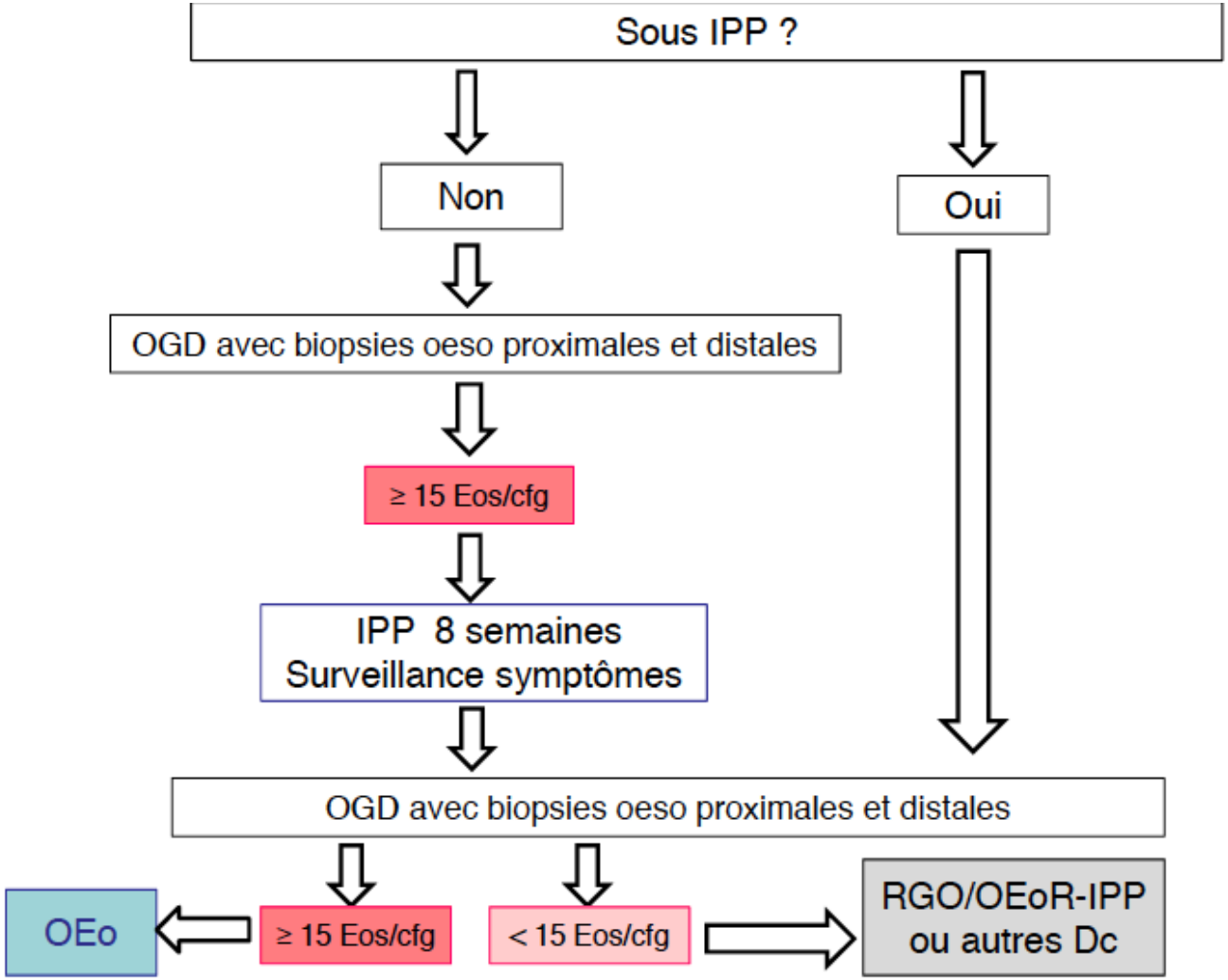


Fig. 1 EoE symptoms based on age

Papadopoulou. Management guidelines JPGN 2014

Algorithme diagnostique: Recommandations ESPGHAN



Papadopoulou. Management guidelines JPGN 2014

Bilan allergologique

- 75% sont atopiques
- Sensibilisations alimentaires (plus chez l'enfant), et pneumallergènes
- Efficacité remarquée de régimes d'éviction

- ➔intérêt du bilan allergologique (prick tests, patch tests, IgE)

3 types de régimes:

- diète élémentaire: à base d'une formule d'acides aminés
- empirique: retirant les 6 aliments les plus fréquemment incriminés: lait, blé, soja, oeuf, poisson/crustacés mollusques, arachide et fruits à coque
- ciblé par le bilan allergologique

Papadopoulou. Management guidelines JPGN 2014

Efficacité des régimes

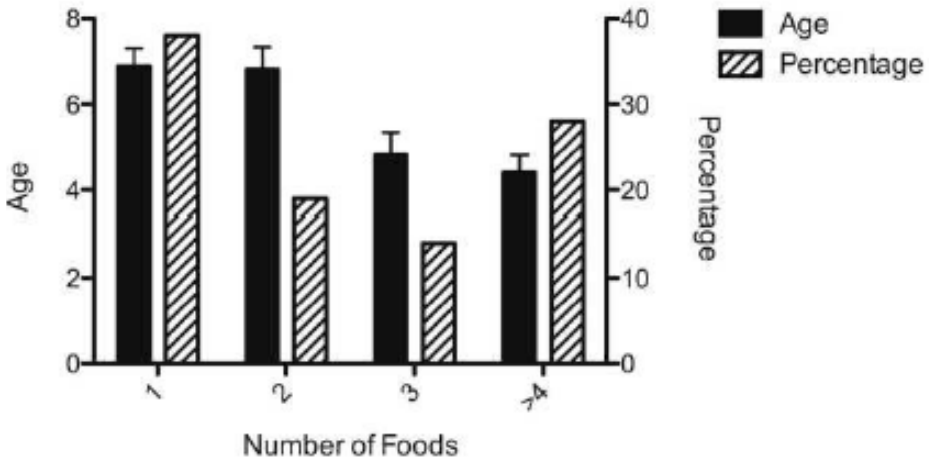
- Spergel (2002, 2012)

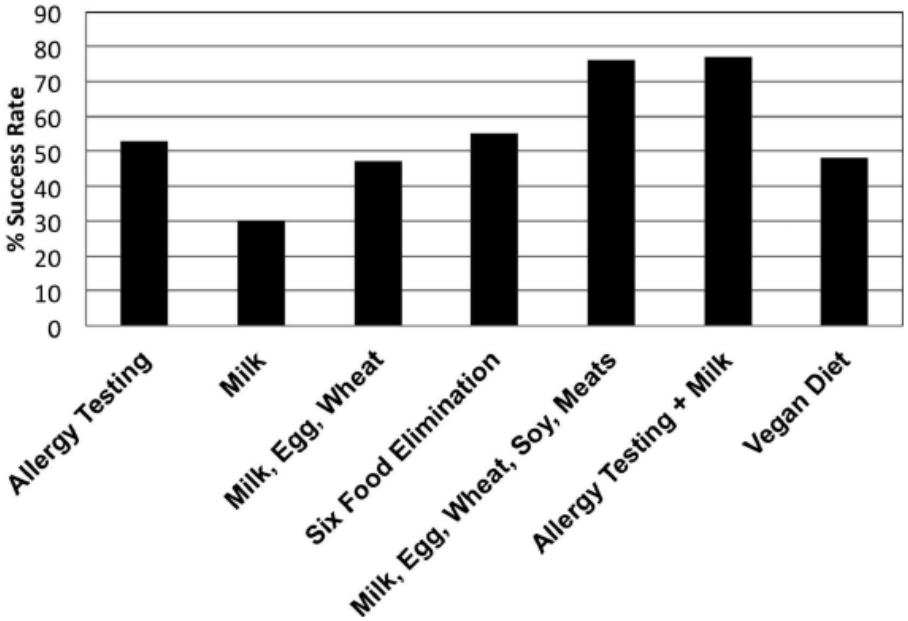
1/3 répondent à un régime excluant 1 aliment

25%: ≥ 4 aliments (les plus junes)

Lait>blé>soja>oeuf

- 53% efficacité du régime orienté par le bilan
- équivalent au régime empirique
- inférieur à la diète élémentaire

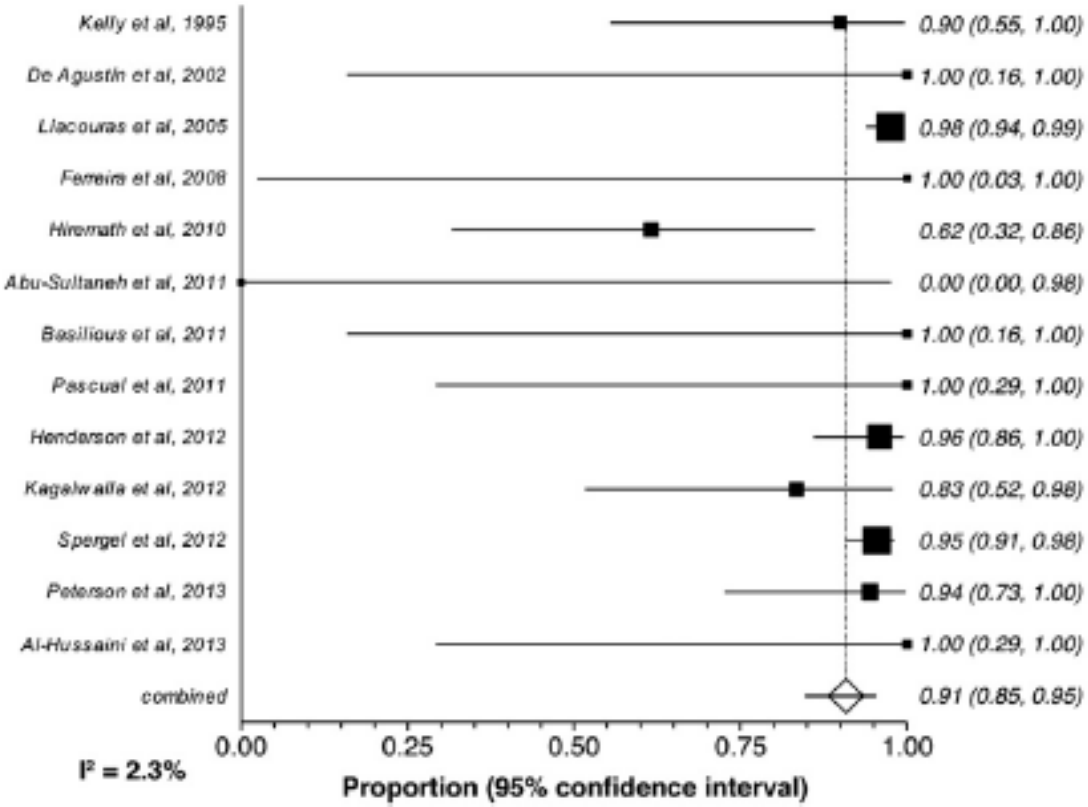




Efficacité des régimes: Diète élémentaire

91% d'efficacité!

Mais peu acceptable
A privilégier pour nourrisson ou forme sévère
A limiter à 4 semaines
Moins d'efficacité à long terme

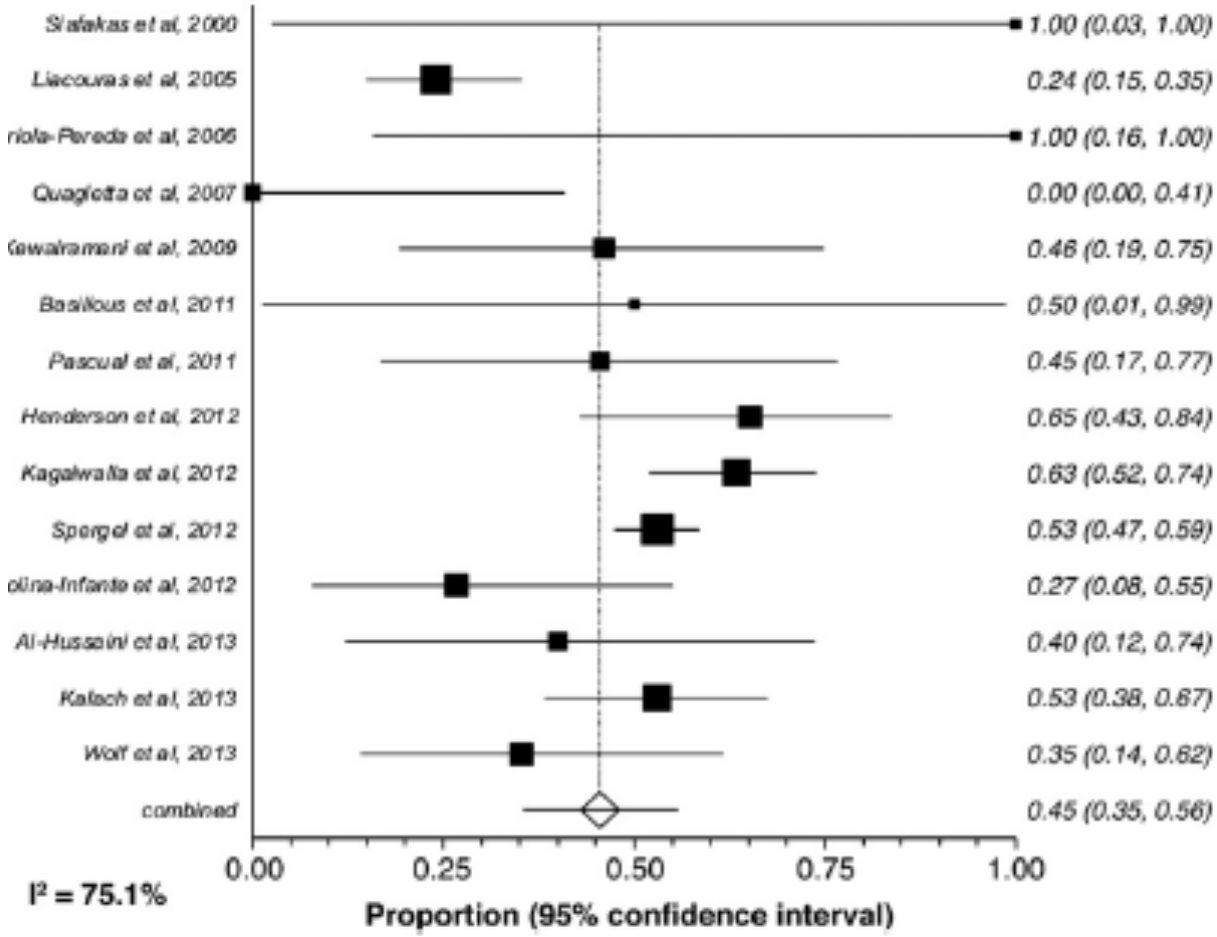


Arias. Efficacity of dietary interventions. Review. Gastroenterol 2014;146:1639

Efficacité des régimes: Régime orienté par le bilan

45% d'efficacité
hétérogénéité
selon les études!

➔ controverses
sur le bilan
allergolgique

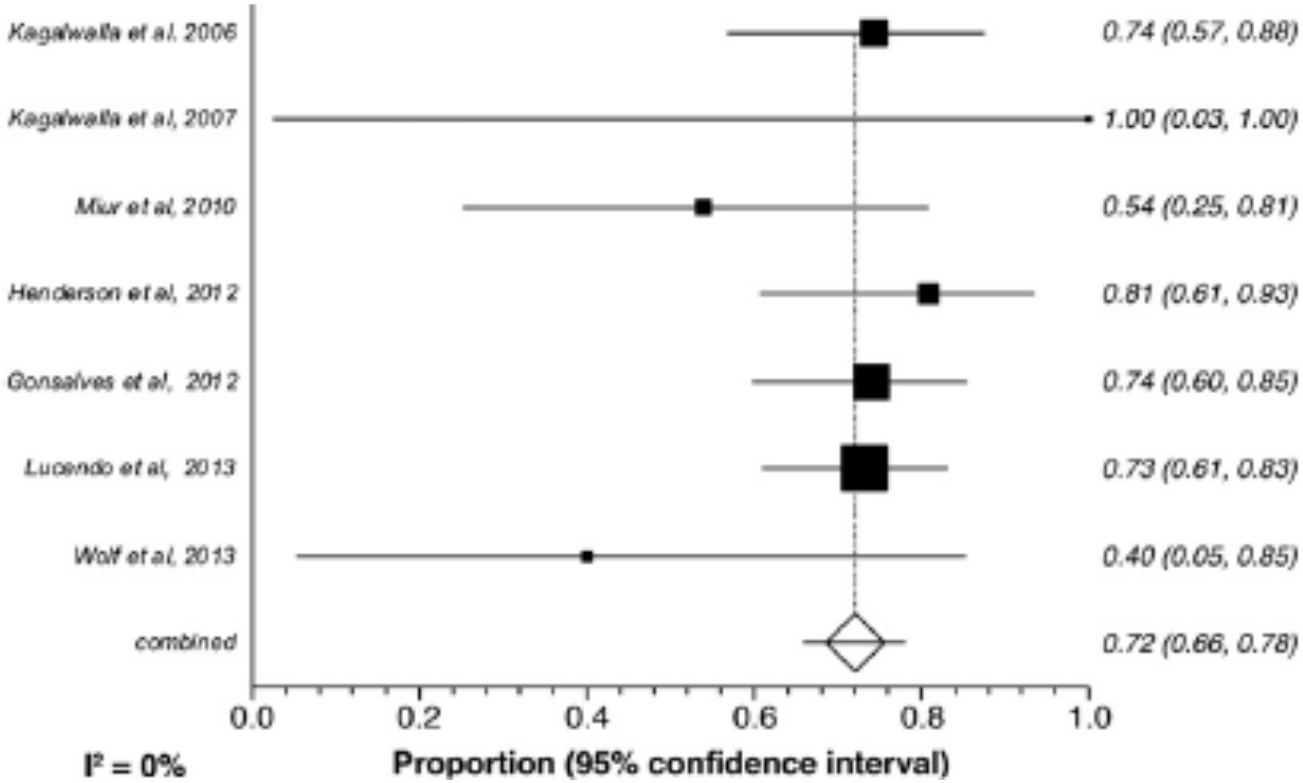


Arias. Efficacity of dietary interventions. Review. Gastroenterol 2014;146:1639

Efficacité des régimes: Régime empiriques 6 aliments

72% d'efficacité
Homogénéité!
Mieux suivi
Effet à long terme

➔ orientation vers régimes à 4 aliments, voire que le lait



Arias. Efficacity of dietary interventions. Review. Gastroenterol 2014;146:1639

Corticothérapie

- **Corticoïdes topiques**

minimum 4 semaines, maximum 12 semaines
Propionate de fluticasone
enfant 220 à 440µg x2/J
adultes 440 à 880µg x2/j
30% de non répondeurs

Budesonide visqueux (1mg/2ml dans 5g sucralose)
<10 ans: 0,5mg x2/j
>10 ans: 1mgx2/j

- **Corticoïdes systémiques**

Prednisolone 1 à 2mg/kg/j (<40mg)

Autres thérapeutiques

- **Dilatations oesophagiennes:**

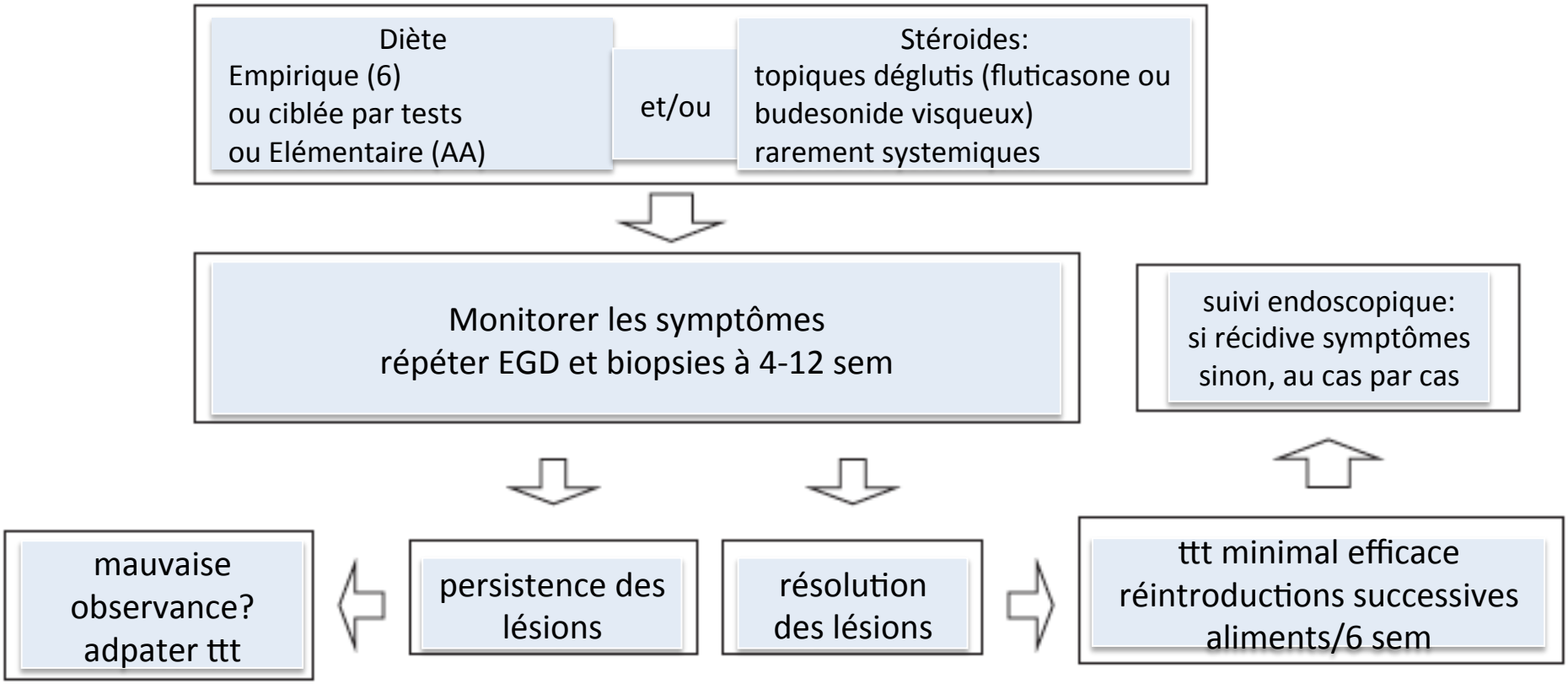
Efficaces sur dysphagie
Bougies (ballonets)
Douleurs secondaires fréquentes
Risque faible de perforation, centre expert

- Anti-IL5, Anti-IL13, Anti-IgE: pas d'efficacité démontrée
- pas d'indication:

cromoglycate de sodium
anti-leucotriènes
immunomodulateurs

Schoepfer AM. Am JGE 2010
Menzella. Profile of anti-IL5 hypereosinophilic diseases JACI2015:8
Ridolo. update. review. Clin and molAll 2016.14;17

Oesophagite à éosinophiles: traitement



Papadopoulou. Management guidelines: position paper. JPGN 2014

Cas clinique 7
Léa, 3 ans

Sa grand-mère vous l'emmène pour une suspicion d'allergie aux poissons (PAI et rentrée en maternelle).

Atcd père: allergie aux crustacés, pollinose chez la mère

Atcd personnels: épisodes sifflants viro-induits, DA minime

Réaction à 2 ans ½ en vacances en Espagne: urticaire et vomissements rapidement après ingestion de poisson.

Depuis éviction de tous les poissons et fruits de mer.

1. Que recherchez-vous à l'anamnèse, et quel bilan faites- vous?

Léa, 3 ans

Diversification normale

En Espagne: tapas de thon, morue, moules, et crevettes, peut-être d'autres poissons…

prick tests morue, thon, colin, saumon, truite, sardine, crevette, moule en natif négatifs

prick tests usuels négatifs (pneumallergènes)

Biologie: IgE spécifiques poisson, thon, crevette, moule et recombinants parvalbumine (rCyp c1 et rGad c1) négatives

TPO thon négatif

2. Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous?

Léa 3ans

On évoque une histamino-libération non spécifique et on rassure la famille sur l’absence de nécessité de réaliser un PAI.

Léa 3ans

On évoque une histamino-libération non spécifique et on rassure la famille sur l'absence de nécessité de réaliser un PAI.

Les parents vous racontent à posteriori qu'ils avaient eux aussi présenté une urticaire au décours des tapas.

3. Evoquez-vous un autre diagnostic?

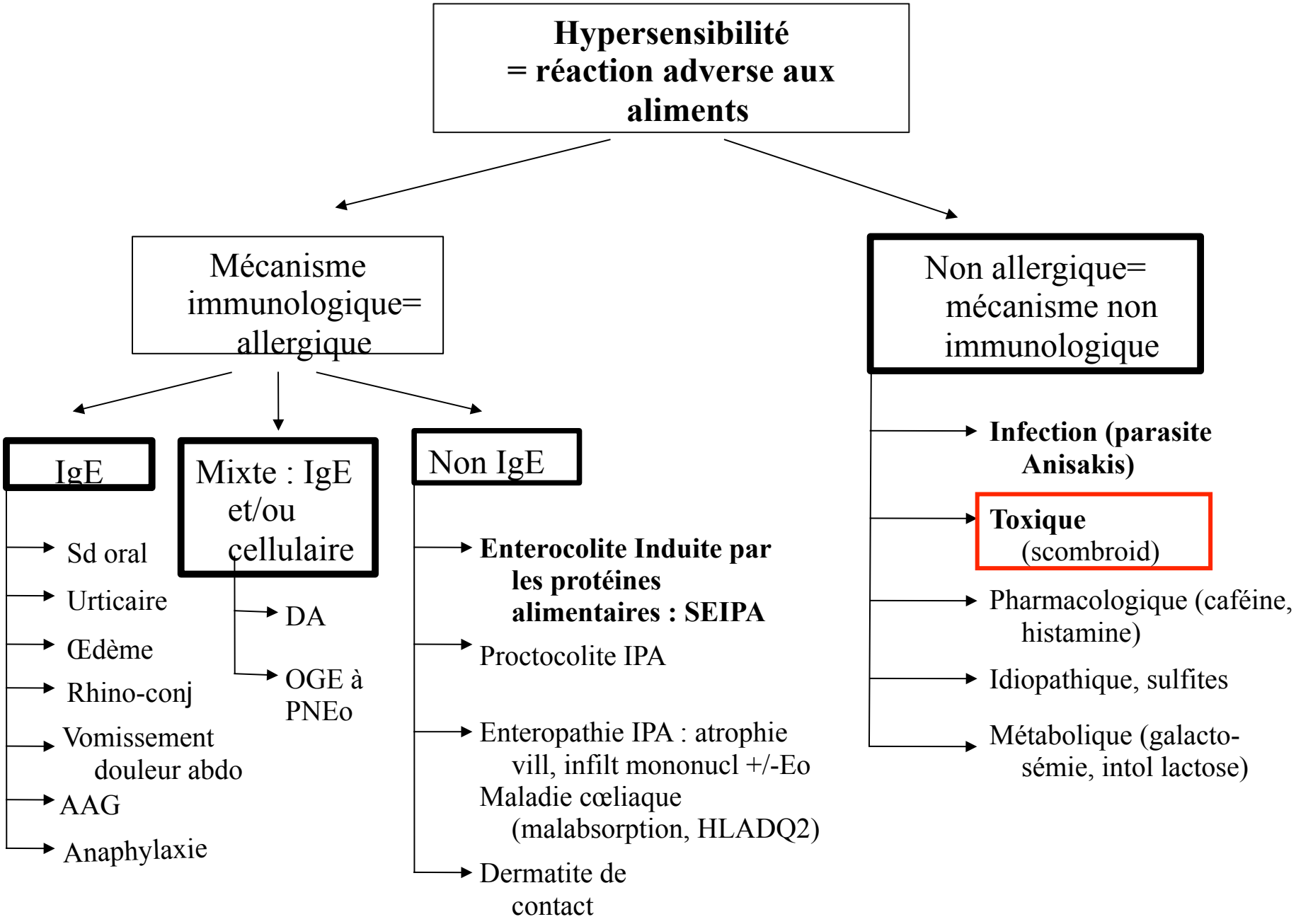
Léa 3ans

On évoque une histamino-libération non spécifique et on rassure la famille sur l'absence de nécessité de réaliser un PAI.

Les parents vous racontent à posteriori qu'ils avaient eux aussi présenté une urticaire au décours des tapas.

3. Evoquez-vous un autre diagnostic?

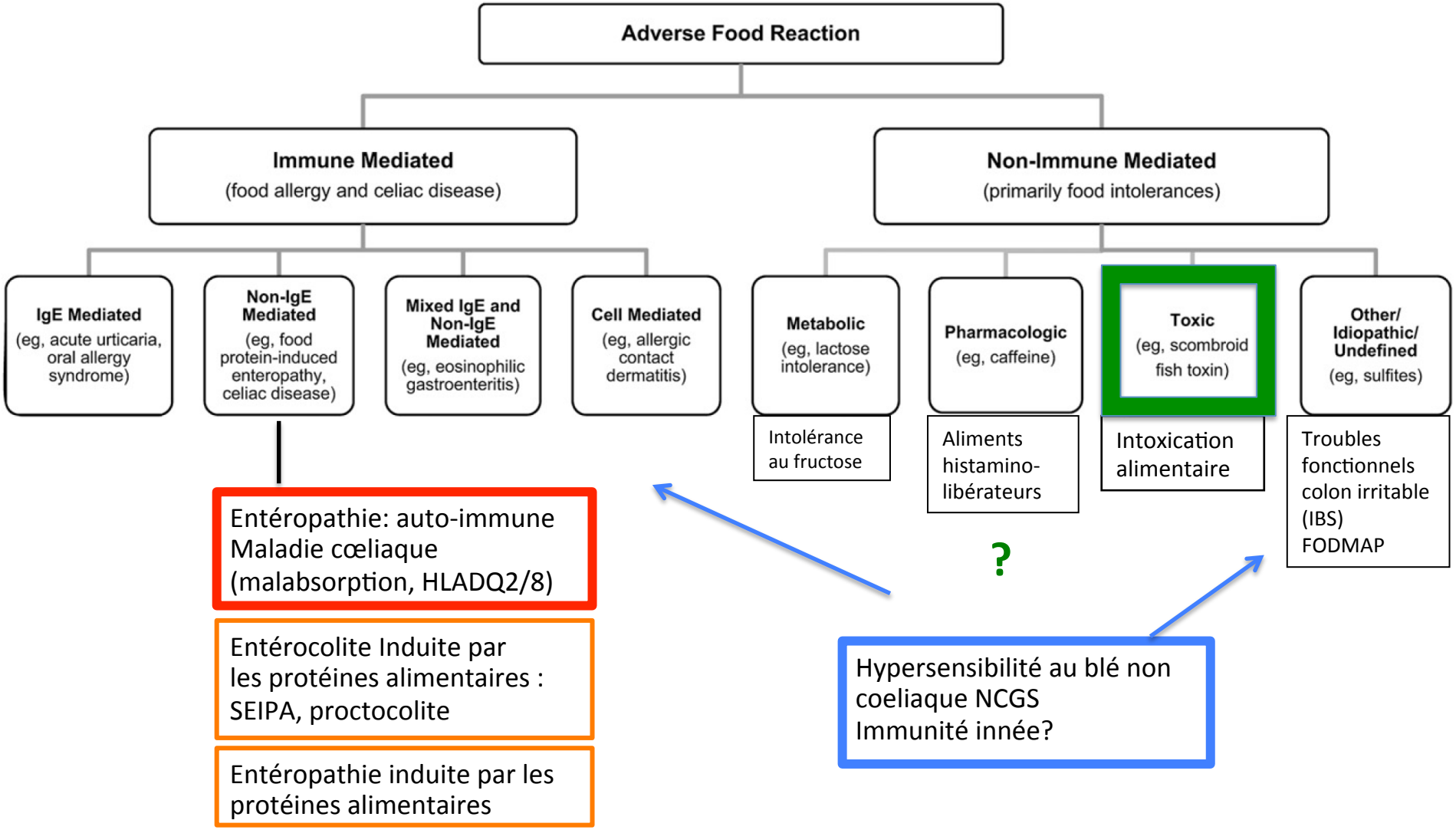
Possible intoxication scombroïde



Adapté de Johansson, Boyce

Hypersensiblités alimentaires

(Boyce adapté de Johanson. Jaci 2010)



Réactions adverses « non immunologiques »
« fausses allergies alimentaires »

<u>Toxiques :</u> ichtyo.....sarco.....toxisme

poisson chair poison

- scrombrotoxisme
- ciguatera
- tetrodoxisme= fugu
- clupeotoxisme (sardines tropicales), palodoxicose (crabes), carchatoxisme (requin), chélonitoxisme (tortue)...

« fausses allergies alimentaires »

<u>Intoxication scombroïde</u>

- Par intoxication **histaminique** (transformation de l'histidine en histamine par décarboxylase bactérienne (E Coli, proteus, salmonelle)

- Prolifération bactérienne par mauvaise conservation (rupture de la chaîne du froid)

- Poissons bleus à chair rouge (thon, maquereau, daurade, bonites, espadon)
- Manifestations aiguës (15-90 min) : urticaire à anaphylactoïde : malaise, flush, hypotension, céphalées, douleurs abdominales

- Diagnostic : Odeur poisson...dosage de l'histamine (>50mg/kg)
- Prévention : congeler et éviscérer

Ridolo. Scombroid syndrome. Review. Curr Opin CI 2016,16:516

Messages clé

1. Les 5 principales réactions d'hypersensibilités (HS) digestives non IgE médiées sont:
   - la maladie cœliaque
   - l'œsophagite à éosinophiles
   - le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires
   - l'entéropathie induite par les protéines alimentaires
   - l'hypersensibilité alimentaire non cœliaque, sous groupe du syndrome du colon irritable

2. Les 4 aliments le plus souvent pourvoyeurs de réactions d'HS non IgE médiées sont: le blé, le lait, les poissons et l'œuf.

Messages clé

3. Ces 5 réactions d'HS non IgE médiées sont sous-tendues par des mécanismes physiopathologiques immunologiques très différents et pour certains **mal connus** (syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires et l'hypersensibilite non coeliaque).

4. La MC est une maladie systémique, auto-immune, à prédisposition génétique (HLA DQ2/8) touchant tous les âges de la vie: la présentation clinique classique de l'enfant de moins de un an présentant une diarrhée chronique avec dénutrition est rare à côté des **formes frustes ou atypiques, plus fréquentes et souvent méconnues**.

Messages clé

5. Le diagnostic de confirmation de la MC **est histologique** (atrophie villositaire) chez la plupart des patients. Mais la biopsie peut être évitée chez les enfants associant les critères cliniques, sérologiques (IgA transglutaminases) et **HLA DQ2/8**.

6. L'entéropathie induite par les protéines alimentaires, dont le diagnostic est clinique, se manifestant par des diarrhées non profuses, retardées (>48-36h) et un retard de croissance modéré, touche plus spécifiquement le jeune enfant et est de bon pronostic (guérison entre 2 et 3 ans) Les Atopy Patch tests peuvent être utiles au diagnostic.

Messages clé

7. Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires ou SEIPA, dont **le diagnostic est clinique**, peut être de forme chronique ou aiguë. Y penser!!

   Dans la forme aiguë, les vomissements sont répétés, retardés (2-4h), et associés parfois à une diarrhée (6h). La **gravité** est liée au risque de choc hypovolémique et au retard de prise en charge. Les réintroductions doivent se faire en milieu hospitalier.

8. L'oesophagite à éosinophiles, dont le diagnostic est **histologique**, et la prise en charge codifiée, est évoquée chez le grand enfant ou l'adulte devant des **blocages alimentaires** ou dysphagie, alors que chez le jeune enfant les signes sont **beaucoup moins spécifiques**.

Messages clé

9. L'hypersensibilité au gluten (ou au blé) non coeliaque, entité clinique de mécanisme probablement immunologique (immunité innée), considérée comme un sous-groupe du syndrome du côlon irritable, est évoquée cliniquement **après élimination des autres causes** d' hypersensibilités IgE ou non IgE médiées dont la maladie coeliaque, et confirmée par le régime d'éviction.

Messages clé

10. Il faut distinguer les hypersensibilités alimentaires non IgE médiées, impliquant une réponse immunologique, des hypersensibilités non immunologiques, anciennement appelées « intolérances » alimentaires:
    - métabolique (intolérance au lactose, fructose)
    - pharmacologique (caféine, histamine)
    - toxique (intoxication scombroide)
    - idiopathique (sulfites, « fermentable oligo-and disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs), IBS)

Bibliographie

- Boyce. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Pane J Allergy Clin Immunol 2010;126:S1-S58
- Sampson HA. Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to food in infants. J Pediatr Gastroenterol Nut 2000; 30:S8
- Nowak-Wegrzyn Non–IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1114-24
- Shah. Managing eosinophilic esophagitis: challenges and solutions. Clinical and Experimental Gastroenterology 2016
- Papadopoulou. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jan;58(1): 107-18
- Cianferoni, Spergel. From genetics to treatment of eosinophilic esophagitis Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015, 15:417–425
- Menzella. Profile of anti-IL-5 mAb mepolizumab in the treatment of severe refractory asthma and hypereosinophilic diseases. Journal of Asthma and Allergy 2015:8 105-114
- Liacouras. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20
- Fasano, Sapone. Classification of gluten-related disorders. Gastroenterology 2015
- Hill. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Jul;63(1):156-65

- Collyer. Nonceliac gluten sensitivity: an approach to diagnosis and management. Curr Opin Pediatr 2016, 28:638–643
- Novak Wegryn. Practice paper International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology,jaci 2017 in press
- Feuille. Def, etiology, and diagnostic of food protien-induced enterocolitis syndrome: Review. Curr opin Allergy Clin Immunol 2014,14:000-000
- Caubet. Clinical feature and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10 years experience. J Allergy Clin Immunol 2014;134:382-9
- Cianferoni. wheat allergy: diagnosis and management Journal of Asthma and Allergy 2016:9 13–25
- Catassi. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity: The Salerno Experts' Criteria Nutrients 2015, 7, 4966-4977
- Ridolo. Scombroid syndrome: it seems to be fish allergy but... it isn't. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016, 16:516–521
- Colombo. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016 Oct 28:0
- HAS 2007 Recherche d'Ac dans la maladie coeliaque: diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten.
- Husby S, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. PediatrGastroenterol Nutr 2012;54:136-60
- Szajewska. Gluten introduction and risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric gastroenterology hepatology and Nutrition. JPGN 2016;62:507-513
- Kelly. Advances in diagnosis and management of coeliac disease. Gastroenerology 2015 may;148(6): 1175-1186
- Boettcher E, Crowe SE.Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol. 2013 May;108(5):728-36.